



**FACULTAD DE MEDICINA
DOCTORADO EN MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

TESIS DOCTORAL

**“¿QUÉ ES UNA TORTUGA?
NEUROPSICOLOGÍA DE LA DEMENCIA SEMÁNTICA”**

Autora: Ana Pozueta Cantudo

**Directores:
Dr. Pascual Sánchez-Juan
Dr. Eloy Rodríguez-Rodríguez**

Santander, 2019

Dr. Pascual Sánchez Juan, Profesor Asociado de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cantabria, departamento de Medicina y Psiquiatría y Dr. Eloy Rodríguez Rodríguez, neurólogo adjunto del Servicio de Neurología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

CERTIFICAN:

Que el presente trabajo titulado “¿Qué es una tortuga? Neuropsicología de la Demencia Semántica” presentado por Ana Pozueta Cantudo para optar al grado de Doctora en Medicina y Ciencias de la Salud, ha sido realizado bajo nuestra dirección.

Y para que conste y surta los efectos oportunos, expedimos el presente certificado en Santander, a

Prof. Pascual Sánchez Juan

Dr. Eloy Rodríguez Rodríguez

*a Jorge, por su amor incondicional
a Jorge y Julia, nuestro motor*

Y por fin llegó el momento de escribir los agradecimientos.

GRACIAS a mis dos directores, Pascual Sánchez Juan y Eloy Rodríguez Rodríguez. Quien nos iba a decir hace unos años que aquella modesta consulta de memoria se iba a convertir en la actual Consulta de Deterioro Cognitivo del HUMV. Pascual, gracias por creer en mí y hacer que yo misma creyera en mí para poder llevar a cabo este trabajo. Gracias por transmitir día a día tu pasión por las neurociencias, por ilusionarte con cada resultado obtenido y ayudarme en mis primeros pasos hacia la redacción y publicación científica. ¡Nos ha costado, pero lo hemos conseguido! Y gracias también a aquel neurólogo barbudo que hace 12 años me entrevistó en AFAC y hoy es mi otro director de tesis. Gracias Eloy por elegirme, por creer en la importancia de la neuropsicología y haber luchado junto a Pascual para que yo hoy continúe con vosotros.

Y aquella modesta consulta no ha hecho más que crecer y de ser la única chica, he pasado a estar rodeada de un montón de compañeras fantásticas. María B., además de ser una supermamá eres una supercompañera, gracias por TODO. Por los pacientes de los viernes compartidos, por tu dedicación y tu buen hacer, Carmen, en nada estaré sentada escuchándote leer tu tesis, mucho ánimo. María G., gracias también a tí, por compartir la pasión por la neuropsicología y permitirme buscarme mis ratos para seguir avanzando en este proyecto. Marta secre, Martha, Sara, Andrea gracias por los ánimos y por hacer que cada día vaya contenta a trabajar. Noe, por tu paciencia y por plasmar a golpe de clic la portada que tenía en la cabeza, ¡muchas gracias artista!

Por esas palabras de aliento, por estar pendiente en estos últimos meses de cómo marchaban las dichas publicaciones, por haber cuidado de los niños muchos muchos ratos mientras yo escribía y escribía, gracias mamá, papá y Vir, muchas muchas gracias. Y a ti Jorge, GRACIAS por entender que este proyecto merecía la pena. Me has cuidado, escuchado, consolado y también me has ayudado a desconectar. Sin tí todo esto no hubiera sido posible.

Finalmente, mi más sincero agradecimiento a los pacientes, a sus familiares, a los niños, a los profes y a los coles que de forma desinteresada han colaborado para que este proyecto haya sido llevado a cabo.

Esta tesis ha sido cofinanciada por el Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (IDIVAL) y por el Instituto de Salud Carlos III gracias a un contrato predoctoral de Formación en Investigación de Salud (CNV-194).

ÍNDICE

Abreviaturas	15
Publicaciones surgidas del presente trabajo de tesis	17
I.INTRODUCCIÓN	19
DEMENCIA FRONTOTEMPORAL	21
LA DEMENCIA SEMÁNTICA	25
Historia del concepto de la Demencia Semántica	25
Epidemiología	28
Demencia Semántica-Izquierda versus Demencia Semántica-Derecha	29
Principales diagnósticos diferenciales con la Demencia Semántica	31
Clínica: aspectos neuropsiquiátricos y cognitivos	33
Evaluación de la memoria semántica	49
Neuroimagen de la Demencia Semántica	52
Anatomía patológica de la Demencia Semántica	53
Genética de la Demencia Semántica	55
DESARROLLO Y PÉRDIDA DEL CONOCIMIENTO SEMÁNTICO	56
Adquisición del conocimiento semántico	56
Teoría de la Retrogénesis del conocimiento semántico	58
II. PLANTEAMIENTO	61
III. PRIMER ESTUDIO	65
Objetivos	67
Pacientes y métodos	68
Resultados	76
Comparación del patrón cognitivo entre los tres grupos de demencias	76
Comparación del patrón neuropsiquiátrico entre los tres grupos de demencias	81
Comparación cognitiva y neuropsiquiátrica entre la Demencia Semántica-Izquierda y la Demencia Semántica-Derecha	84
Principales marcadores cognitivos y neuropsiquiátricos	88
Discusión	91

IV. SEGUNDO ESTUDIO	99
Objetivos	101
Pacientes y métodos	102
Resultados	105
Demográficos	105
Análisis cuantitativo de los dibujos	106
Análisis cualitativo de los dibujos	111
Discusión	117
V. TERCER ESTUDIO	123
Objetivos	125
Pacientes y métodos	126
Resultados	128
Datos descriptivos	128
Análisis cuantitativo de los dibujos	128
Análisis cualitativo de los dibujos	138
Discusión	144
VI. CONCLUSIONES	149
VII. BIBLIOGRAFÍA	153
VIII. ANEXOS	171

ABREVIATURAS

APNF = afasia progresiva no fluente

APP = afasia progresiva primaria

BNT = test de denominación de Boston

CERAD = Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease

DCL = demencia por cuerpos de Lewy

DLFT = degeneración lobar frontotemporal

DFT = demencia frontotemporal

DFTvc = demencia frontotemporal variante conductual

DS = demencia semántica

DS-D = demencia semántica derecha

DS-I = demencia semántica izquierda

EA = enfermedad de Alzheimer

ELA = esclerosis lateral amiotrófica

FCSRT = free and cued selective reminding test

FUS = proteína fusionada en el sarcoma

GRN = progranulina

MAPT = proteína tau asociada al microtúbulo

MMSE = Mini Mental State Examination

NPI = inventario neuropsiquiátrico

PET-FDG = tomografía de emisión de positrones con 18F-desoxiglucosa

PSP = parálisis supranuclear progresiva

RM = resonancia magnética

SCB = Síndrome corticobasal

TDP = proteína fijadora del ADN TAR 43

VOSP = Visual Object and Space Perception

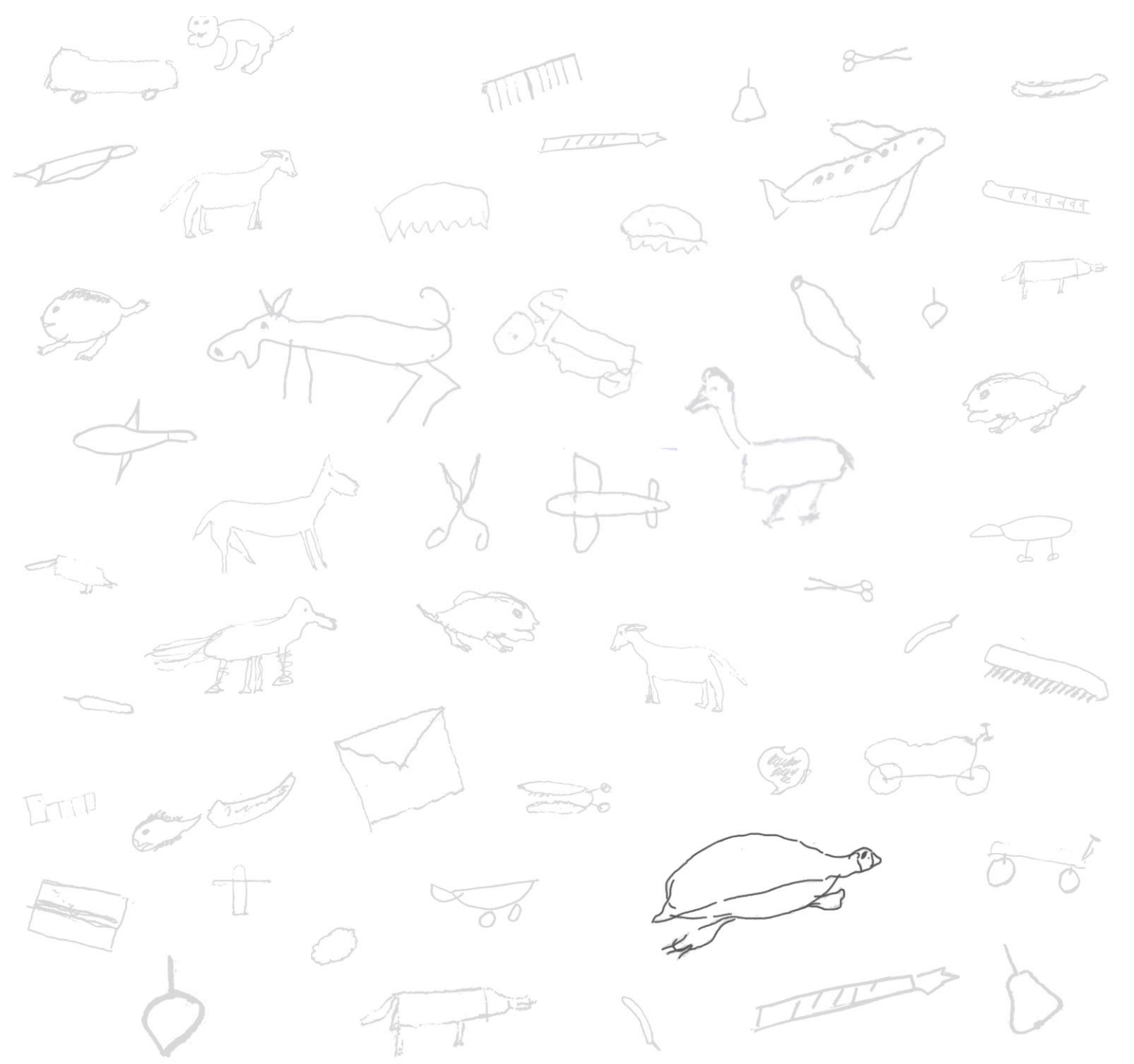
PUBLICACIONES SURGIDAS DEL PRESENTE TRABAJO DE TESIS

Los principales contenidos de esta tesis se compilan en las siguientes tres publicaciones:

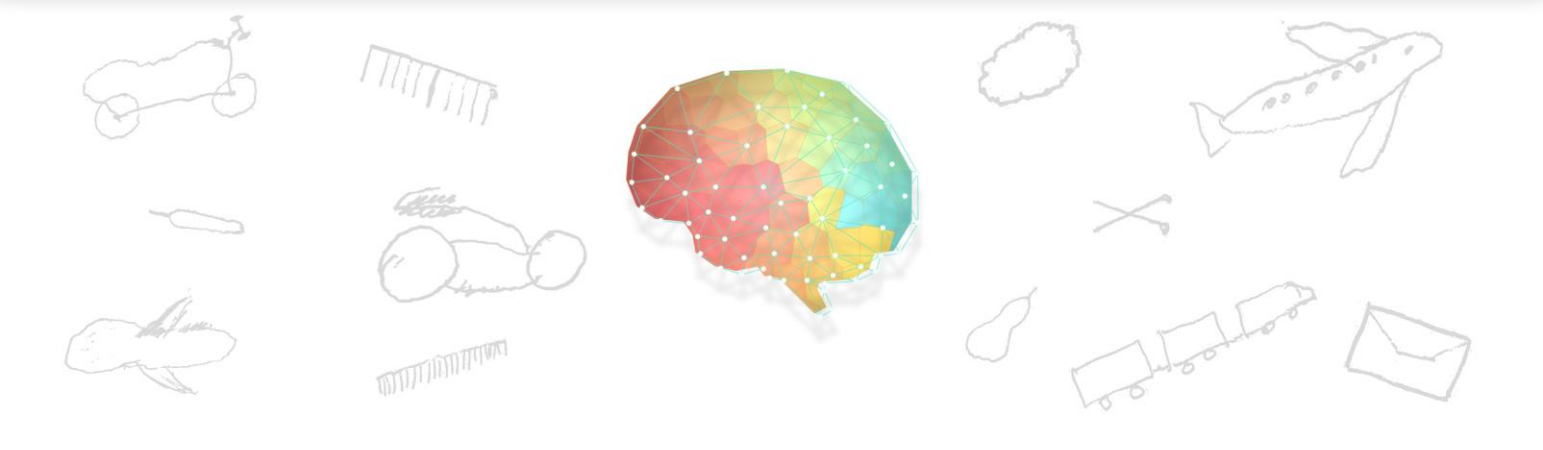
Pozueta A, Lage C, García-Martínez M, Kazimierczak M, Bravo M, López-García S, Riancho J, González-Suarez A, Vázquez-Higuera JL, de Arcocha-Torres M, Banzo I, Jiménez-Bonilla J, Berciano J, Rodríguez-Rodríguez E, Sánchez-Juan P (2019). Cognitive and behavioral profiles of left and right semantic dementia. Differential diagnosis with behavioral variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. DOI 10.3233/JAD-190877. (En prensa). (Anexo 1).

Pozueta A, Lage C, García-Martínez M, Kazimierczak M, Bravo M, López-García S, Riancho J, González-Suarez A, Vázquez-Higuera JL, de Arcocha-Torres M, Banzo I, Jiménez-Bonilla J, Berciano J, Rodríguez-Rodríguez E, Sánchez-Juan P. (2019). A brief drawing task for the differential diagnosis of Semantic Dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*. DOI 10.3233/JAD-190660. (En prensa). (Anexo 2).

Pozueta A, Lage C, García-Martínez M, Kazimierczak M, Bravo M, López-García S, Riancho J, González-Suarez A, Vázquez-Higuera JL, Cano-Abascal A, Martínez-Dubarbie F, de Arcocha-Torres M, Banzo I, Jiménez-Bonilla J, Berciano J, Rodríguez-Rodríguez E, Sánchez-Juan P (2019). Acquisition and loss of concepts in children and Semantic Dementia patients through the analysis of drawings. A snake that bites its own tail. [Sometido]



I. Introducción



DEMENCIA FRONTOTEMPORAL

La demencia frontotemporal (DFT) fue descrita por primera vez por Arnold Pick (1892). Este autor describió un grupo de pacientes con atrofia predominante en el lóbulo temporal anterior (izquierdo más que derecho) y con un progresivo trastorno del lenguaje y de la conducta. La DFT es la tercera causa de demencia neurodegenerativa (Cardarelli, Kertesz & Knebl, 2010) después de la Enfermedad de Alzheimer (EA) y la Demencia por Cuerpos de Lewy (DCL) y la segunda en menores de 65 años. Representa entre el 5-10% de todas las demencias y se caracteriza por presentar atrofia en los lóbulos frontales y temporales del cerebro (Seltman & Matthews, 2012). Desde el punto de vista clínico, los pacientes muestran una alteración del comportamiento con cambio en la personalidad, afectación de la conducta social y un progresivo trastorno del lenguaje (Neary et al., 1998). Aproximadamente el 15 % de los pacientes desarrollan síntomas parkinsonianos o enfermedad de la motoneurona asociada. La edad de comienzo se sitúa entre los 45 y los 65 años y no hay claras diferencias en la prevalencia entre hombres y mujeres (Hogan et al., 2016). La duración media de la enfermedad es de entre 6-11 años desde el comienzo de los síntomas, con un rango entre 2-20 años (Hodges, Davies, Xuereb, Kril & Halliday, 2003; Rascovsky et al., 2005). Alrededor del 30-45% de los casos presentan una historia familiar positiva (Ikeda, Ishikawa & Tanabe, 2004). El término DFT hace referencia a un síndrome clínico muy heterogéneo con distintos fenotipos asociados con diversos sustratos neuropatológicos.

Mientras que DFT es un término clínico, el término degeneración lobar frontotemporal (DLFT) se utiliza para referirse a las entidades anatomopatológicas que causan la degeneración de los lóbulos frontales y temporales. Casi la mitad son DLFT con depósitos de la proteína tau asociada al microtúbulo (MAPT) (DLFT-tau), el 40% son DLFT con inclusiones compuestas por la proteína fijadora del ADN TAR 43 (TDP-43) (DLFT-TDP), y el 5-10% restante presentan una DLFT asociada a la proteína fusionada en el sarcoma (DLFT-FUS) (Mackenzie et al., 2011; Halliday, Bigio, Cairns, Neumann, Mackenzie & Mann 2012). Alrededor de un 2 % de los pacientes no forman parte de ninguno de estos tres grupos, quedando fuera de esta clasificación.

Hasta el 40% de los pacientes con DFT presentan una historia familiar positiva de un trastorno neurodegenerativo. Los pacientes con una fuerte agregación familiar (demencia de inicio precoz en uno o más parientes de primer grado) son poco frecuentes, quizás representando el 10-20% (Rosso et al., 2003). Se han descrito mutaciones en varios genes como causantes de esta enfermedad, siendo las más frecuentes las que afectan a los genes de la proteína tau asociada a los microtúbulos (MAPT), progranulina (GRN), y la expansión del cromosoma 9 (C9ORF72) (Olney, Spina & Miller, 2017).

Existen tres síndromes clásicos desde el punto de vista clínico, uno de ellos con afectación principal de la conducta, la DFT variante conductual (DFTvc), y otros dos síndromes que afectan predominantemente al lenguaje: la variante no fluente/agramatical de la afasia progresiva primaria o afasia progresiva no fluente (APNF) y la variante semántica de la afasia progresiva primaria o demencia semántica (DS). Además, se pueden asociar trastornos motores, como enfermedad de motoneurona, complejo Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA)-DFT; o parkinsonismo, para configurar síndromes clínicos más complejos considerados clásicamente como “parkinsonismos atípicos”, como la parálisis supranuclear progresiva (PSP) y el síndrome corticobasal (SCB) (Rohrer & Warren, 2011). En muchos casos, los diagnósticos clínicos no son estáticos, y a los síndromes iniciales se añaden síntomas que pueden configurar un síndrome secundario o terciario dentro del espectro de las DFT (Kertesz, McMonagle, Blair, Davidson & Munoz, 2005). Así, por ejemplo, algo más del 50% de las APNF desarrollaron una DFT, un tercio un síndrome SCB/PSP y el resto no evolucionó a ningún otro cuadro clínico (Kertesz, McMonagle & Jesso, 2011).

A continuación, se describen brevemente dos de las formas clínicas clásicas de la DFT: la DFTvc y la APNF. La DS ocupará el resto del trabajo y se describirá en profundidad en el siguiente apartado.

La **DFTvc** es el síndrome clínico más frecuente, constituyendo aproximadamente el 60% del total de las DFT (Johnson et al., 2005). Comienza habitualmente antes de los 65 años, con una edad media al inicio en torno a los 58 años (Johnson et al., 2005). Sin embargo, en muchas ocasiones, precisar la edad de inicio se hace complicado, dependiendo la detección de los primeros síntomas del



grado de observación de familiares y cuidadores. La DFTvc se caracteriza por una pérdida progresiva de habilidades interpersonales y/o de las funciones ejecutivas, con escasa capacidad de respuesta emocional y presencia de alteraciones de comportamiento. La memoria está preservada en los primeros años de la enfermedad, siendo éste un criterio de exclusión de esta entidad clínica (Rascovsky et al., 2011). La apatía es un síntoma muy común que se manifiesta como una pérdida de la motivación y del interés por las actividades personales, con un progresivo aislamiento social. Otro síntoma frecuente es la desinhibición, que conduce a la realización de actos impulsivos y lleva al paciente a comportarse de forma indiscreta, inadecuada o sexualmente inapropiada. Los pacientes muestran, asimismo, perseveración, con conductas repetitivas y estereotipadas (tendencia a repetir actos motores, frases, historias o bromas). Además, presentan rigidez y pobre flexibilidad mental con dificultades para adaptarse a nuevas situaciones o rutinas. Es frecuente encontrar también trastornos de la conducta alimentaria, tanto hiperfagia, falta de saciedad y apetencia por alimentos dulces como pérdida de apetito e hiporexia (Shinagawa, Ikeda, Nestor, Shigenobu, Fukuhara & Nomura, 2009).

La exploración neuropsicológica puede presentar valores dentro de la normalidad cuando se realiza en los primeros estadios de la enfermedad (Gregory, Serra-Mestres & Hodges 1999). La afectación de la función ejecutiva, junto con la relativa preservación de la memoria episódica y de la función visuoespacial son los rasgos cognitivos distintivos de los pacientes con DFTvc (Rascovsky et al., 2011).

Histopatológicamente la DFTvc es muy heterogénea. Aproximadamente la mitad de los pacientes presentan una histopatología tipo DLFT-tau, mientras que la otra mitad tienen una DLFT-TDP. En algunos pacientes con inicio muy precoz se puede asociar a DLFT-FUS (Snowden et al., 2011). En las pruebas de imagen se objetiva una atrofia de la corteza frontal medial anterior, así como de la ínsula, cíngulo anterior y lóbulo temporal anterior (Agosta, Canu, Sarro, Comi & Filippi, 2012; Pan et al., 2012). Las pruebas de neuroimagen funcional, como la tomografía de emisión de positrones con 18F-desoxiglucosa (PET FDG), muestran un hipometabolismo de la corteza frontal medial, seguido de la frontolateral y la corteza temporal anterior, con una progresión en sentido antero-posterior (Agosta et al., 2012; Franceschini et al., 2005).

La **APNF**, también llamada variante agramática, se caracteriza por una pérdida progresiva del habla. Este grupo de pacientes presenta un discurso poco fluente, lento, laborioso y con agramatismo. La fluencia verbal está marcadamente reducida. El paciente emplea frases cortas y simples con omisión de morfemas gramaticales (Gorno-Tempini et al., 2011). Es frecuente también observar una alteración en la programación y en la planificación motora del habla (apraxia del habla) pudiendo ser en ocasiones un signo inicial del comienzo de la enfermedad (Gorno-Tempini et al., 2004; Josephs et al., 2006). El uso inadecuado de la gramática es frecuente tanto en el lenguaje verbal como escrito, pero puede ser sutil o incluso estar ausente en los primeros estadios de la enfermedad (Gorno-Tempini et al., 2011).

La exploración neuropsicológica presenta una alteración en el Test de Denominación por confrontación visual de Boston (BNT), mostrando una preservación del conocimiento semántico de las imágenes mostradas. En las primeras etapas de la enfermedad los pacientes presentan dificultades para encontrar la palabra adecuada, sin embargo, es raro encontrar una franca anomia. La comprensión verbal está preservada, excepto para oraciones de mayor complejidad gramatical, donde se puede objetivar cierto compromiso. La memoria y la capacidad visoespacial se hallan relativamente conservadas en los primeros momentos de la enfermedad. Por otro lado, las tareas que miden funciones ejecutivas pueden presentar leves alteraciones (Gorno-Tempini et al., 2004). Las pruebas de neuroimagen estructural muestran una atrofia cerebral con predilección en la región fronto-insular posterior izquierda (Agosta et al., 2012), giro frontal inferior, ínsula, áreas premotora y suplementaria, (Grossman et al., 1996; Gorno-Tempini et al., 2004; Josephs et al., 2006), mismas áreas en la que se observa un hipometabolismo en los estudios de neuroimagen funcional con PET-FDG (Josephs et al., 2006). El 70 % de los pacientes con una APNF muestran una DLFT-tau (Josephs, 2011), principalmente en los pacientes que presentan apraxia del habla.

LA DEMENCIA SEMÁNTICA

Historia del concepto de la Demencia Semántica

El síndrome clínico ahora conocido como DS fue descrito por primera vez a finales del siglo XIX por Arnold Pick en Praga. En 1892 describió una forma de demencia que comenzaba como una afasia fluente con anomia que se asociaba a una atrofia focal y progresiva del lóbulo temporal anterior (Miller, 2014). Años más tarde en 1975, Warrington describió tres pacientes con anomia progresiva objetivada a través de pruebas de denominación, dificultades en la comprensión del significado de las palabras y agnosia visual asociativa. Warrington concluyó que estos tres pacientes presentaban una alteración en la memoria semántica. Diez años más tarde Mesulam describió cinco pacientes con un deterioro progresivo del área del lenguaje estando el resto de las habilidades cognitivas conservadas al menos en los cinco primeros años. Este autor acuñó el término “Afasia Progresiva Primaria” (APP) para describir a aquellos pacientes con una alteración del lenguaje de al menos dos años de duración con relativa preservación de la conducta y de la cognición y con un funcionamiento normal en el día a día.

Desde entonces, los trabajos que describían casos de trastornos del lenguaje comenzaron a proliferar de forma importante y casos muy similares a los reportados por Pick, Warrington y Mesulam fueron publicados. El grupo de J. Hodges (Hodges, Patterson, Oxbury & Funnell, 1992), y el de J. Snowden (Snowden, Neary, Mann, Goulding & Testa, 1992) sintetizaron las características más relevantes del lenguaje en pacientes con una degeneración selectiva del lóbulo temporal anterior izquierdo, y lo acuñaron bajo el término Demencia Semántica. También en los años 90 se describieron pacientes con una degeneración selectiva del lóbulo temporal anterior, pero en este caso derecho. Algunos autores como Tyrrell, Warrington, Frackowia y Rossor en 1990 se centraron en las alteraciones en el reconocimiento facial asociadas al lóbulo temporal derecho mientras que el grupo del Dr. Miller enfatizaba las dificultades a nivel social. En 1998 Neary y colaboradores proporcionaron finalmente unos criterios diagnósticos de consenso para la DFT concretando también los criterios propios de cada uno de los subtipos de DFT.

Desde la clasificación propuesta por Mesulam, las APP se clasificaban como demencia semántica o como afasia progresiva no fluente. Sin embargo, había un número de casos de PPA que no se ajustaban bien a esta clasificación. Así, Gorno-Tempini y su grupo en 2004 describieron una tercera variante clínica denominada afasia progresiva logopénica. En 2011, estos mismos autores proporcionaron un marco común para la clasificación de la PPA y sus principales variantes clínicas con el fin de facilitar la uniformidad en el diagnóstico clínico. De las tres variantes, la semántica es probablemente el síndrome clínico más consistentemente definido. En la **Tabla 1** aparecen los criterios diagnósticos propuestos para el diagnóstico de DS según el grupo liderado por Gorno-Tempini en 2011.

Tabla 1

Criterios diagnósticos propuestos por Gorno-Tempini (2011)

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA LA VARIANTE SEMÁNTICA DE LA APP
<p>Diagnóstico clínico de la variante semántica de la APP</p> <p>Ambas de las siguientes características deben estar presentes</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alteración de la denominación por confrontación 2. Alteración de la comprensión de palabras <p>Al menos 3 de las siguientes características diagnósticas deben estar presentes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alteración en el conocimiento de los objetos, particularmente para los ítems de baja frecuencia y familiaridad 2. Dislexia o disgrafía de superficie 3. Repetición conservada 4. Producción del habla conservada (gramática y habla motora) <p>II. Diagnóstico de variante semántica de la APP apoyada por imágenes</p> <p>Ambos de los siguientes criterios deben estar presentes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnóstico clínico de variante semántica de la APP 2. La imagen debe mostrar uno o más de los siguientes resultados <ol style="list-style-type: none"> a. Atrofia predominantemente del lóbulo temporal anterior b. Hipoperfusión o hipometabolismo predominantemente temporal anterior en SPECT o PET <p>III. Variante semántica de la APP con patología definitiva</p> <p>Diagnóstico clínico (criterio 1 abajo) y cualquiera de los criterios 2 y 3</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnóstico clínico de la variante semántica de la APP 2. Evidencia histopatológica de una patología neurodegenerativa específica (p.e. DLFT-tau, DLFT-TDP, EA, otras) 3. Presencia de una mutación patogénica conocida

EA: Enfermedad de Alzheimer; DLFT: degeneración lobular frontotemporal; APP: afasia progresiva primaria

Epidemiología

En contraste con la extensa literatura cognitiva sobre la DS, los estudios sobre su prevalencia e incidencia han sido relativamente limitados. Un reciente estudio epidemiológico estimó la prevalencia de la DFT en 10.8 / 100.000, representando la DS aproximadamente un tercio de estos casos (Coyle-Gilchrist et al., 2016) en línea con estimaciones anteriores (Ratnavalli, Brayne, Dawson & Hodges, 2002; Chow et al., 2005). La mayoría de los datos epidemiológicos existentes proceden de estudios europeos, por tanto, sigue estando por conocer si esta prevalencia es similar en otros medios (Landin Romero, Tan, Hodges & Kumfor, 2016).

En cuanto a la edad de inicio, comúnmente se ha entendido la DS como un trastorno presenil, al igual que otras formas de DFT, con inicio típicamente entre 45 y 65 años. Sin embargo, estudios patológicos y clínicos recientes han informado de la aparición después de los 65 años en el 20- 40% de los casos (Gislason, Sjogren, Larsson & Skoog, 2003; Harvey, Skelton-Robinson & Rossor, 2003; Ibach et al., 2004). En una serie de 100 casos de DS, todos sometidos a un seguimiento longitudinal, la edad media al diagnóstico fue 64,2 años, con un rango de entre 40-79 años, siendo el rango de presentación más común entre los 66 y 70 años. En 46 pacientes el diagnóstico se realizó después de los 65 años, y en 7 después de los 75 años. Estos hallazgos sugieren que la DS puede no tener un modo de presentación tan presenil como se ha venido pensando (Hodges et al., 2010).

En la misma serie de 100 pacientes con DS, la media de supervivencia fue de 12,8 años, lo que indica una progresión más lenta que en las otras formas de DFT. Sorprendentemente, la gravedad de la demencia ya sea evaluada mediante el Mini-Mental State Examination (MMSE), Clinical Dementia Rating, el rendimiento en denominación en una batería semántica o la puntuación total del Inventario Neuropsiquiátrico (NPI), no afectaba significativamente a la supervivencia. Tampoco afectaron a la media de supervivencia variables como género, edad de presentación, educación u ocupación (Hodges et al., 2010).

Una revisión sistemática que incluyó 26 trabajos sobre la prevalencia de la DFT no objetivó diferencias en función del género, siendo los hombres y las mujeres igualmente propensos a ser afectados por esta enfermedad (Olnet et al., 2017). Este



hallazgo se extiende a la DS, donde no se objetivan diferencias en la prevalencia entre hombres y mujeres (Hodges & Patterson, 2007).

La agregación familiar parece distribuirse de manera desigual en los distintos subtipos de DFT. Un estudio colaborativo entre centros de Estados Unidos reportó una agregación familiar mucho más baja en la DS en comparación con el resto de las variantes clínicas de la DFT (Goldman et al., 2005). Este estudio está en concordancia con el publicado por Hodges et al., en el 2010. En dicho trabajo, de sus 100 casos con DS, 15 tenían antecedentes familiares incluyendo demencias de aparición tardía, pero sólo dos tenían antecedentes familiares claros de demencia de inicio temprano.

Demencia Semántica-Izquierda versus Demencia Semántica-Derecha

La DS se caracteriza por presentar como rasgo principal una pérdida de memoria para las palabras/anomia junto con una pérdida del conocimiento semántico (Hodges et al, 1992). Los pacientes diagnosticados de DS, muestran un patrón de atrofia bilateral pero asimétrico, donde las regiones del lóbulo temporal anterior izquierdo se encuentran más afectadas que las de la región derecha (Mion et al, 2010). Sin embargo, en los últimos años han proliferado los trabajos sobre la atrofia temporal derecha, considerando que alrededor de un 30% de estos pacientes presentan un patrón de atrofia más derecho que izquierdo (Chan et al., 2009). Aunque ambos patrones de atrofia comparten características clínicas y patológicas que hacen enmarcarlos dentro de la misma entidad, también muestran un conjunto de síntomas característicos que los diferencia.

Los primeros casos únicos con atrofia frontotemporal derecha reportaban como síntoma de presentación la prosopagnosia (Tyrrell et al., 1990; Evans et al., 1995; Gainotti, Barbier & Marra, 2003). Edward-Lee y colaboradores (1997) en su trabajo sobre la “variante derecha” de la DFT, describieron 5 pacientes con agresividad, impulsividad, desinhibición y, en algunos casos, hiperreligiosidad. Estudios posteriores de este mismo grupo añadían además la pérdida de empatía y la disminución de las habilidades interpersonales (Perry, Rosen, Kramer, Beer, Levenson, & Miller 2001). En 2003, Thompson y colaboradores investigaron las diferencias entre la atrofia temporal derecha e izquierda en la DS. Con una muestra formada por 36 pacientes con atrofia

temporal izquierda y 11 con atrofia temporal derecha, observaron como las dificultades en el reconocimiento de rostros, la pérdida de insight y los cambios en la conducta social eran los síntomas más frecuentes en la atrofia temporal derecha. Unos años más tarde en 2009, Chan et al., describieron el perfil clínico de la atrofia temporal derecha apuntando a tres síntomas claves: desorientación, prosopagnosia y alteraciones de conducta (desinhibición, apatía, comportamiento obsesivo, rigidez, pérdida de insight, pérdida de empatía y agresividad). Más recientemente, Kumfor et al., (2016) enfatizaron el aspecto más socioemocional del lóbulo temporal derecho.

Desde el punto de vista cognitivo, también existen diferencias entre la Demencia Semántica izquierda (DS-I) y la Demencia Semántica derecha (DS-D). La denominación y la comprensión verbal de palabras se encuentra más afectada en los pacientes con mayor atrofia temporal izquierda que derecha (Thompson, Patterson & Hodges, 2003). En un reciente estudio publicado en 2017 por el grupo de J. Snowden, encontraban que la denominación se asociaba con la atrofia temporal anterior y posterior, mientras que la comprensión se asociaba más estrechamente con la atrofia temporal posterior. En la tarea de denominación por confrontación visual parece que existen ciertos patrones diferenciadores entre los pacientes con DS-I y DS-D. Cuando se examinan los tipos de errores que emiten en dicha tarea, se observa que los pacientes con atrofia temporal izquierda cometen más circunloquios, ofreciendo una cierta descripción de función o expresando algún tipo de asociación semántica. Estos errores implican que el paciente mantiene algún conocimiento conceptual sobre el objeto o ser a denominar, aunque no es capaz de nombrarlo. Por otro lado, la atrofia predominante del lóbulo temporal derecho se asocia con la emisión de parafasias semánticas (caballo por cebra, por ejemplo) (Snowden et al., 2017).

La DS-D, sigue siendo una entidad infradiagnosticada. La relativa preservación del área del lenguaje junto con la presencia de marcados trastornos conductuales, puede retrasar el reconocimiento y el diagnóstico como una enfermedad neurológica, siendo muchas veces diagnosticada como un trastorno psiquiátrico. Se hace por tanto necesario conocer las características más distintivas desde el punto de vista neuropsicológico y neuropsiquiátrico de la DS-I y DS-D. Además, no existen en nuestro país series amplias y bien caracterizadas de pacientes con DS en las que se haya realizado una comparativa según el predominio de su atrofia.

Principales diagnósticos diferenciales con la Demencia Semántica

La superposición de síntomas cognitivos y neuropsiquiátricos que presenta la DS con la DFTvc y la EA hace necesario la realización de un adecuado diagnóstico diferencial.

Demencia frontotemporal variante conductual

La DFTvc se caracteriza por alteraciones progresivas e insidiosas del comportamiento asociadas a un patrón de rendimiento cognitivo definido por disfunción ejecutiva y una relativa preservación de la memoria episódica y las funciones visuoespaciales (Rascovsky et al. 2011). En ocasiones, el diagnóstico diferencial puede ser particularmente difícil, especialmente en la fase temprana de la enfermedad (Gregory, Serra-Mestres, & Hodges, 1999), cuando las puntuaciones en los test neuropsicológicos pueden ser normales. Existe cierta discrepancia con respecto al grado de conservación de la memoria episódica en este grupo de pacientes (Hornberger, Piguet, Graham, Nestor, & Hodges, 2010). Un número creciente de estudios ha demostrado que la DFTvc puede tener un trastorno de memoria episódica moderado comparable al observado en la EA (Hornberger, et al., 2010; Irish et al., 2011) que no puede explicarse completamente por la disfunción ejecutiva, pero que refleja cierto grado de interrupción del almacenamiento de la memoria y sus procesos de consolidación (Bertoux et al., 2014; Irish, Piguet, Hodges, & Hornberger, 2014). La afectación de la memoria semántica no forma parte de los criterios diagnósticos, sin embargo, en la práctica clínica es frecuente observar fallos semánticos en estos pacientes.

Las frecuentes alteraciones de conducta que se han reportado en la DS-D merecen un diagnóstico diferencial con la DFTvc. Ambas entidades comparten síntomas como la falta de empatía, desinhibición, cambios en la dieta y dejadez en el autocuidado (Kamminga, Kumfor, Burrell, Piguet, Hodges & Irish, 2014). Sin embargo, mientras los pacientes con DS-D presentan más específicamente prosopagnosia, obsesiones, conducta rígida, cambios de personalidad y desorientación, los pacientes con DFTvc muestran mayor apatía y disfunción ejecutiva (Kamminga et al., 2014; Josephs et al., 2009).

Enfermedad de Alzheimer

Clínicamente, la EA típica se caracteriza por un deterioro cognitivo progresivo, especialmente de la memoria episódica. Este trastorno de la memoria episódica suele ser el aspecto más temprano y más destacado del síndrome. Se ha demostrado que este déficit de memoria refleja una incapacidad para codificar y almacenar nueva información de manera efectiva. Algunos estudios han reportado además que la memoria semántica está también alterada tempranamente en este grupo de pacientes, afectando a tareas como la fluencia verbal y la denominación. Esta pérdida de memoria semántica puede ocurrir varios años antes al diagnóstico de EA (Verma & Howard, 2012). Por otra parte, algunos pacientes, que normalmente presentan una edad de inicio más temprana, presentan una disfunción ejecutiva desproporcionadamente mayor que el deterioro de la memoria (Ossenkoppele et al., 2015; deSouza, et al., 2013). Distintos estudios han evidenciado que los pacientes con EA muestran también dificultades en pruebas neuropsicológicas como la atención, fluencia verbal y la memoria de trabajo, concluyendo que los pacientes con EA podrían tener un desempeño similar al de los pacientes con DFTvc (Possin et al., 2013; Stopford, Thompson, Richardson, Neary, & Snowden, 2010; Wong et al., 2016). Además, las manifestaciones de la EA no se limitan a los síntomas cognitivos. Los pacientes con EA muestran también síntomas neuropsiquiátricos, que en ocasiones pueden ser similares a los presentados por los pacientes con DFT. La apatía es el síntoma neuropsiquiátrico más común y persistente en la EA (Lyketsos, Lopez, Jones, Fitzpatrick, Breitner y Dekosky, 2002; Mega, Cummings, Fiorello, Gornbein, 1996); siendo también uno de los síntomas más frecuentes en las DFT. Otros síntomas que presentan los pacientes con EA son depresión, trastornos del sueño, agitación y psicosis (Lanctôt et al., 2017).

Clínica: aspectos neuropsiquiátricos y cognitivos

Caracterización neuropsiquiátrica de la Demencia Semántica

La DS puede presentar una florida sintomatología conductual que muchas veces complica y retrasa el diagnóstico, necesitando hacer un diagnóstico diferencial principalmente con la DFTvc. Las principales manifestaciones neuropsiquiátricas de este trastorno no forman parte de los criterios diagnósticos propuestos en 2011 por el grupo liderado por Gorno-Tempini. Este hecho hace que exista un cierto desconocimiento entre los clínicos sobre este aspecto. El conocimiento de las principales manifestaciones neuropsiquiátricas que presentan los pacientes con DS ayudarían a un mejor y más rápido diagnóstico.

A continuación, se enumeran los principales síntomas neuropsiquiátricos que han sido descritos para la DS:

Apatía: síntoma muy frecuente en el espectro de las DFT. Los pacientes presentan una pérdida de iniciativa y del deseo de participar en actividades (Chow et al., 2009). La apatía persistente está asociada con un mayor deterioro funcional, peor calidad de vida y gravedad de la enfermedad (Yeager & Hyer, 2008; Lam, Tam, Chiu & Lui, 2007). El 35% de pacientes con DS-D y 20% de pacientes con DS-I presentaban apatía en el trabajo de Chan et al., 2009.

Desinhibición: los pacientes con DS pueden presentar comportamientos socialmente inapropiados, mostrarse impulsivos y tomar decisiones sin reparar en sus consecuencias (Chow et al., 2009). La desinhibición está presente en la gran mayoría de pacientes con DFTvc (Bozeat et al., 2000), y es también un comportamiento frecuente en los pacientes con DS (Edwards-Lee et al., 1997; Chan et al., 2009).

Comportamiento obsesivo-compulsivo: los pacientes con DS presentan frecuentemente pensamientos obsesivos y conductas compulsivas. Ver siempre la misma película, escuchar una y otra vez la misma canción, una obsesión por la limpieza o incluso por su salud, son ejemplos de algunos de los comportamientos que estos pacientes manifiestan. Pueden mostrar también obsesión por la realización de puzzles o rompecabezas (Green & Patterson, 2009), presentar conductas de acaparamiento o de acumulación o incluso algunos pacientes pueden presentar Síndrome de Diógenes. La

conducta obsesiva compulsiva suele estar presente en la mitad de los pacientes con DS (Chan et al., 2009) y, aunque en ocasiones no se hace evidente en los primeros momentos de la enfermedad, a medida que la enfermedad progresa, las obsesiones y las conductas compulsivas suelen aparecer (Josephs et al., 2009).

Conducta rígida e inflexible: la escasa flexibilidad mental a la hora de cambiar sus rutinas del día a día es un rasgo característico. Los pacientes con DS siguen rituales fijos con conductas estereotipadas y manifiestan grandes problemas cuando se ven obligados a cambiar sus hábitos. Chan y colaboradores (2009) en su trabajo sobre el perfil clínico de la atrofia temporal derecha evidenciaron que un 60% de los pacientes con DS-I presentaban este síntoma, y estaba presente en un 35 % de los pacientes con DS-D. Resultados similares obtuvieron el grupo de Bozeat (2000), en su serie, los comportamientos estereotípicos/rituales y la preocupación por el recuento o los números estaba presente en el 35% de los pacientes con DS (frente a un 23% en la DFTvc y un 13% en la EA).

Pérdida de empatía: la incapacidad para identificar los sentimientos ajenos es frecuentemente uno de los síntomas iniciales de los pacientes con DS-D (Miller, 2014). Los pacientes con DS muestran un comportamiento egocéntrico que se ha relacionado en parte con alteraciones en la Teoría de la mente (Duval et al., 2012). Esta teoría hace referencia a la capacidad de una persona de atribuir motivaciones, afectos y pensamientos a otros. En el estudio de Irish, Hodges & Piguet (2014) sobre los déficits en la Teoría de la mente que presentan los pacientes con DS se demuestra las alteraciones en la capacidad para atribuir sentimientos en otras personas independientemente del grado de deterioro semántico. Los defectos cognitivosociales van más allá de los fallos semánticos que presentan estos pacientes (Duval et al., 2012). La neuroimagen funcional muestra cómo los lóbulos temporales anteriores se activan en tareas con contenido socialmente relevante como el razonamiento moral (Zahn et al., 2009) y en tareas que exploran la Teoría de la mente (Gallagher & Frith, 2003). La implicación del lóbulo temporal anterior derecho en el desempeño de las tareas que evalúan la Teoría de la mente coincide con la idea de que esta región del cerebro es particularmente sensible a los estímulos que transmiten narrativas socialmente relevantes y a tareas que requieren interpretación de las emociones, intenciones o creencias de los demás (Olson, Plotzker & Ezzyat, 2007).

Agresividad: las conductas agresivas estaban presentes en un 40% de los pacientes con DS-D y en el 30% de las DS-I (Chan et al., 2009). La tasa de agresión correlaciona con la pérdida de independencia, el deterioro cognitivo y el pobre rendimiento generalizado (Bidzan et al., 2012). La agresividad puede manifestarse tanto de forma física como verbal. Parece que los hombres tienden a mostrar más agresividad física mientras que las mujeres es más probable que muestren agresividad verbal (Zuidema, de Jonghe, Verhey & Koopmans, 2009).

Hiperreligiosidad: aparición de conductas obsesivas con respecto a temas religiosos que pueden manifestarse, por ejemplo, en un aumento del número de rezos, de las visitas a la iglesia o de la lectura de pasajes bíblicos. Everhart, Watson, Bickel y Stephenson en 2015 presentaron un caso de un paciente, con atrofia temporal derecha que debutó con un aumento de devoción. El paciente era un pastor protestante que comenzó con ideas obsesivas y se volvió más inflexible en sus creencias, particularmente en las relacionadas con la religión. En la actualidad se conoce bastante poco sobre los correlatos anatómicos de la hiperreligiosidad. Un estudio realizado en pacientes con epilepsia refractaria mostraba cómo volúmenes más pequeños del hipocampo derecho se asociaban con un aumento del comportamiento religioso (Wuerfel et al., 2004).

Dejadez en el autocuidado: los familiares relatan frecuentemente la necesidad de insistir en el aseo en este grupo de paciente. Muchas veces el abandono en su autocuidado aparece asociado a la apatía y a los síntomas depresivos. En torno a un 30% de los pacientes con DS-D y un 30% de pacientes con DS-I mostraron este síntoma en el trabajo de Chan y colaboradores (2009).

Depresión: los síntomas depresivos se han reportado como frecuentes en otras demencias como la EA o la demencia vascular, sin embargo, no existe un acuerdo claro sobre su prevalencia en las DFT, y en particular en la DS (Chakrabarty, Sepehry, Jacova & Hsiung, 2015). En el estudio de Levy, Miller, Cummings, Fairbanks y Craig de 1996 la depresión en la DFT fue bastante común (40% de los casos), aunque generalmente con intensidad leve o moderada. Los pacientes experimentan síntomas depresivos, pero generalmente no se manifiestan las características típicas de la depresión mayor. En lo que respecta a la DS, parece que es también un síntoma frecuente presente en un 45 % de las DS-D y en un 30% de las DS-I (Chan et al., 2009).

Desorden somático: incapacidad para identificar sensaciones corporales y localizar su origen (Caixeta, Soares & Soares, 2011; Snowden et al., 2001). Los pacientes con DS se preocupan excesivamente por sensaciones corporales normales, pero no identificadas; o exageran su preocupación por dolores u otros síntomas no identificados completamente. Incluso pueden llegar a la conclusión de que esas sensaciones o síntomas somáticos desconocidos significan que están enfermando o muriendo (Mendez & Ramirez-Bermudez, 2011). Gan, Lin, Samimi y Mendez en 2016 objetivaron que un 41,5% de pacientes con DS presentaban síntomas somáticos frente a un 11,2% en los pacientes con EA. En este trabajo, los síntomas referidos eran dificultad para identificar una sensación corporal normal, fallos en la localización del dolor, reflujo, rinorrea y otros síntomas relativamente menores. Por tanto, parece que los pacientes con DS son particularmente propensos a los síntomas somáticos. En el estudio de Landqvist Waldo y colaboradores de 2014, el 10% de los pacientes con DS, confirmada mediante autopsia, presentaban síntomas de somatización, especialmente aquellos con atrofia del lóbulo temporal derecho y en el 35% de las atrofas temporales derechas la somatización aparecía como forma de presentación (Chan et al., 2009). Varios estudios sugieren que los trastornos somáticos están más relacionados con la DS-D que con la DS-I (Mendez & Ramirez-Bermudez, 2011; Clark et al., 2014; Fletcher et al., 2015). Este hallazgo puede explicarse por la asociación del lóbulo temporal anterior derecho con el procesamiento semántico no verbal como es el procesamiento perceptual de información somática (Fletcher et al., 2015).

Aumento de la ingesta/ ingesta indiscriminada: los pacientes pueden presentar un incremento en la cantidad de comida ingerida, con una sensación persistente de hambre. En algunos casos incluso pueden comer indiscriminadamente cualquier cosa, desde papel a jabón (Josephs et al., 2009). La pérdida del conocimiento sobre la comida podría explicar este hecho (Josephs et al., 2009). El giro parahipocampal bilateral/amígdala y el caudado izquierdo juegan un papel importante en el control de la conducta alimentaria (Malik et al., de 2008), presentando los pacientes con DS una reducción de materia gris en estas mismas áreas.

Cambio en las preferencias alimenticias: los pacientes muestran en general una mayor predilección por los alimentos dulces, sin embargo, puede ocurrir también que reduzcan su ingesta hacia un determinado alimento (por ejemplo, comer solo flanes o

yogures). El ansia por el dulce puede no presentarse en los dos primeros años de la enfermedad, pero es común que aparezca posteriormente en la mitad de los pacientes con DS (Josephs et al., 2009).

Alucinaciones visuales, ilusiones y delirios: aunque de una forma más infrecuente, los pacientes con DS también pueden presentar alucinaciones visuales, ilusiones y delirios. En el trabajo de Chan et al., (2009) un 10% de los pacientes presentaron alucinaciones visuales complejas. Los pacientes con DS relatan las alucinaciones con un cariz temeroso, por ejemplo, ver serpientes y figuras sin cabeza. Esto contrasta con las alucinaciones típicamente no perturbadoras asociadas con la DCL (Chan et al., 2009). En este mismo trabajo, un 10% de pacientes describieron sinestesias en respuesta a diversos estímulos sensoriales. Sin embargo, en otros estudios no se reportó ningún paciente con alucinaciones visuales, ni ilusiones y sólo un 5% de los pacientes con DS presentaban delirios (Bozeat et al., 2000). Por tanto, cabe resaltar la baja frecuencia de este tipo de síntomas en la DS.

Caracterización cognitiva de la Demencia Semántica

La reducción del vocabulario a veces descrita como una “falta de memoria para las palabras”, es el síntoma inicial que aparece en la DS. Junto a este síntoma aparece un patrón cognitivo característico que permite realizar un diagnóstico diferencial con el resto de las demencias neurodegenerativas. La importancia de conocer el perfil neuropsicológico de la DS permitirá un diagnóstico más rápido y certero. A continuación, se presentan los principales hallazgos descritos en la literatura para cada dominio cognitivo.

Lenguaje:

Lenguaje espontáneo: en su discurso se objetiva una clara anomia que no se beneficia con la administración de claves fonológicas. En los casos en los que el paciente no puede acceder a la palabra adecuada, son frecuentes las pausas, así como el empleo de palabras ómnibus o comodín (cosa, chisme). En los comienzos de la enfermedad, cuando los pacientes aún muestran cierta preservación de conocimiento semántico, en ocasiones pueden emplear circunloquios (Hodges & Patterson, 2007),

(“los del desierto” → camello). Pese a este empobrecimiento del contenido, los aspectos fonológicos y gramaticales están conservados (Hodges & Patterson 2007). La preservación de las palabras depende de la edad de adquisición y la frecuencia de uso. De esta forma, aquellas palabras adquiridas más tardíamente, de menor frecuencia o menos comunes son las primeras en desaparecer en su discurso y a medida que la enfermedad avanza, tenderán también a desaparecer las palabras más frecuentes (Caine, Breen & Patterson, 2009; Chams, 2004; Garrard & Hodges, 2000; Marczyński & Kertesz, 2006).

Denominación: las tareas de denominación por confrontación visual se hallan alteradas de forma significativa existiendo un gradiente de familiaridad (Gorno-Tempini et al., 2011). Esto se puede observar cuando se administra el BNT; en él, los pacientes con DS nombran con mayor facilidad una imagen de una cama que la de un trípode, por ejemplo. El bajo rendimiento en las pruebas de denominación es independiente de la modalidad de presentación del ítem: visual, auditivo o táctil (Gorno-Tempini et al., 2011). La anomia también se presenta cuando tienen que poner un nombre a una descripción dada, por ejemplo: ¿cómo se llama un animal con un cuello muy largo que vive en África? (Hodges & Patterson, 2007), o cuando tienen que describir lo mejor posible un determinado ítem, por ejemplo: ¿qué es una tortuga?

Comprensión: el efecto de frecuencia y familiaridad también afecta a la comprensión; la comprensión oral y escrita está alterada para las palabras de menor frecuencia y familiaridad en los primeros estadios de la enfermedad. Es frecuente observar como en una conversación normal, el paciente con DS no comprende cada una de las palabras aisladas de la conversación, pero sí es capaz de captar el contenido del mensaje (Hodges, Graham & Patterson, 1995; Grossman et al., 2005). Este hecho hace que muchas veces los pacientes e incluso los familiares de los pacientes con DS no sean conscientes del alcance de estas dificultades de comprensión (Hodges & Patterson, 2007).

Repetición verbal: en general, la repetición verbal está conservada. Los pacientes pueden repetir palabras largas y complejas, sin embargo, si les preguntamos su significado, no lo sabrán (Hodges & Patterson, 2007). En ocasiones puede observarse que los pacientes cambian el orden de los fonemas en tareas de repetición de series de palabras no relacionadas u oraciones sin significado.



Fluencia verbal: la capacidad para generar palabras que comiencen por una determinada letra o una categoría semántica concreta está alterada de forma notable en los pacientes con DS. Desde los comienzos de la enfermedad la fluencia verbal categorial se reduce significativamente, sin embargo, la fluencia verbal fonológica, al menos en los primeros estadios, se halla relativamente preservada (Hodges, Graham & Patterson, 1995). Las dificultades para generar palabras de una determinada categoría se agravan aún más cuando se les pregunta por categorías muy específicas como “razas de perro” o “tipos de barcos” (Hodges & Patterson, 1996).

Lecto-escritura: los pacientes muestran dislexia y disgrafía de superficie. El paciente lee por la vía de conversión grafema-fonema y no por la vía semántica. Las palabras irregulares o aquellas que violan la correspondencia sonido-deletreo muestran una alteración en su lectura y escritura. En la lengua inglesa, los pacientes cometen errores de regularización, pronunciando las palabras como si se ajustaran a la regla de conversión grafema a fonema, por ejemplo, pronuncian “bread” /brɛd/ (pan) como “breed” /bri:d/ (raza). (Caine et al., 2009; Chams, 2004; Garrard & Hodges, 2000; Rohrer, 2012; Sakurai et al., 2006). Este tipo de errores son difíciles de evaluar en la lengua castellana donde las excepciones en la pronunciación son escasas.

Praxia constructiva

Los pacientes con DS puntúan dentro de la normalidad cuando se le pide que realicen tareas que evalúan praxia constructiva como la Copia de la Figura Compleja de Rey o las figuras de la CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) (Hodges, Patterson, Oxbury & Funnell, 1992; Hodges et al., 1999; Perry & Hodges, 2000).

Visopercepción y visoespacial

Las habilidades visoperceptuales y visoespaciales están preservadas en la DS. Los pacientes presentan puntuaciones dentro de la normalidad en los subtests de la batería VOSP (Visual Object and Space Perception) o en tareas de imágenes superpuestas como el Poppelreuter (Hodges, Patterson, Oxbury & Funnell, 1992; Hodges et al., 1999; Perry & Hodges, 2000).

Gnosias

Los pacientes con DS pueden presentar deterioro en el reconocimiento de los objetos por vía visual, olfativa, auditiva o táctil (Bozeat et al., 2000). Pueden tener también dificultades en el reconocimiento de caras familiares (prosopagnosia) (Bozeat et al., 2000) como más adelante se describirá.

Funciones ejecutivas

Las funciones ejecutivas hacen referencia a las capacidades mentales esenciales para llevar a cabo una conducta eficaz, creativa y aceptada socialmente (Lezak, 1987, 1982). Sholberg & Mateer en 1989 consideran que las funciones ejecutivas abarcan una serie de procesos cognitivos tales como la anticipación, elección de objetivos, planificación, selección de la conducta, autorregulación, autocontrol y uso de retroalimentación (feedback). Los trabajos que estudian las funciones ejecutivas en la DFT y en la DS en particular, muestran resultados muy dispares (Harciaresk & Cosentino, 2013). Además, existen pocos estudios que hayan examinado directamente el funcionamiento ejecutivo en la DS en comparación con controles sanos utilizando tareas no verbales. Los resultados de algunos de estos trabajos muestran que los pacientes con DS tienen un desempeño dentro de la normalidad en múltiples medidas de funcionamiento ejecutivo como el Test de Clasificación de tarjetas de Wisconsin y las tareas de atención dividida, mientras que en pruebas como el Stroop que evalúa la capacidad para inhibir la interferencia, su rendimiento se ve alterado (Perry & Hodges, 2000).

Cálculo

Aún continúa el debate acerca de si el conocimiento matemático se encuentra preservado o alterado en los pacientes con DS. La variabilidad intrínseca de los sujetos en el rendimiento aritmético, el sesgo metodológico, el empleo de distintos test neuropsicológicos para su evaluación y el escaso tamaño muestral, pueden explicar la falta de resultados congruentes (Luzzi, Cafazzo, Silvestrini & Provinciali, 2013). Algunos estudios de caso único apuntan a la conservación de las habilidades matemáticas (Cappeletti, Butterworth & Kopelman, 2001; Crutch & Warrington, 2002; Diesfeldt, 1993, Rossor, Warrington & Cipolotti, 1995; Zamarian, Karner, Benke, Donnemiller &



Delazer, 2006), mientras que Lemer, Dehaene, Spelke y Cohen en 2003 objetivaron alteraciones en el razonamiento numérico en un solo paciente y cinco años más tarde Julien, Thompson, Neary y Snowden (2008) lo evidenciaron en una muestra de 14 pacientes con DS (5 con DS leve, 5 DS moderada y 4 DS severa), objetivándose una degradación progresiva en la comprensión conceptual de la aritmética. Luzzy et al., 2013, en su estudio sobre el conocimiento matemático de una muestra de 8 pacientes con DS leve objetivaron una alteración del conocimiento aritmético, tanto del cálculo mental como escrito desde las primeras etapas de la enfermedad. Lo anterior apoya la idea de que el conocimiento aritmético no puede ser considerado como un dominio independiente del conocimiento semántico.

Memoria

Memoria episódica: la memoria verbal para hechos recientes del día a día está preservada (Adlam, Patterson & Hodges, 2009; Irish et al., 2011). Los pacientes presentan un mejor rendimiento en las tareas que miden memoria empleando material visual, como por ejemplo el recuerdo diferido de la Figura Compleja de Rey, que para material verbal (Bozeat et al., 2000; Maguire, Kumaran, Hassabis & Kopelman, 2010). Las tareas de reconocimiento visual de objetos y dibujos a color no presentan alteraciones siempre que se respeten las características originales. Si los estímulos originales cambian de color, forma, tipo, tamaño, la memoria de reconocimiento se ve alterada (Graham, Simons, Pratt, Patterson & Hodges, 2000; Ikeda, Patterson, Graham, Lambon Ralph & Hodges, 2006; Simon, Graham, Galton, Patterson & Hodges, 2001). En las pruebas que evalúan memoria autobiográfica, los pacientes con DS muestran un patrón inverso a los pacientes con síndrome amnésico. Mientras que éstos últimos presentan una alteración en la memoria para hechos recientes, recordando mejor los acontecimientos de hace varios años, los pacientes con DS muestran el patrón contrario, su memoria para hechos recientes se ve menos afectada siendo capaces de acordarse mejor de acontecimientos ocurridos hace uno o dos años que de aquellos hechos más remotos (Snowden, Griffiths & Neary, 1996; Graham & Hodges, 1997; Piolino et al., 2003) Sin embargo, no todos los estudios han replicado estos hallazgos (Westmacott, Black, Freedman & Moscovitch, 2004).

Memoria semántica: la DS se caracteriza por una pérdida gradual de la memoria semántica. La memoria semántica contiene la representación de nuestro conocimiento de objetos y sus interrelaciones, así como palabras y su significado (Tulving, 1972). Saber que el arpa es un instrumento de música de cuerda o saber que un pelícano es un ave son dos ejemplos de conocimiento semántico. Los pacientes con DS muestran un empobrecimiento del contenido general sobre objetos, personas y significados de las palabras (Laisney et al., 2011; Marczyński & Kertesz, 2006). Las palabras menos frecuentes y menos familiares son las primeras en perderse, extendiéndose el déficit posteriormente a palabras más frecuentes y familiares. Este grupo de pacientes presenta un rendimiento por debajo de la normalidad en tareas que miden memoria semántica tales como clasificación de imágenes según determinadas características semánticas, denominación por confrontación visual, comprensión verbal y no verbal y descripción de seres y objetos. Cuando se evalúa mediante esta última tarea y se pide al paciente que describa lo que es “una tortuga” por ejemplo, muy frecuentemente expresan no saber lo que significa esa palabra, o incluso no haberla escuchado nunca. En otras ocasiones los pacientes son capaces de aportar aspectos muy generales, definiciones poco o nada precisas con omisión de las características más distintivas que definen ese ítem (por ejemplo, dicen que una tortuga tiene una cabeza, patas y cola, pero omiten rasgos distintivos como el caparazón). Los pacientes tienden a responder más correctamente cuando el objeto o la palabra en cuestión son típicos de su categoría, mientras que cometen errores de “tipificación” cuando las palabras u objetos no son prototípicos de su categoría (Hodges & Patterson, 2007). Así, saben mejor cómo es un perro que cómo es una tortuga. Adlam, Patterson & Hodges en 2009 demostraron que los pacientes con DS presentan también dificultades en las tareas semánticas no verbales. Las pruebas de conocimiento de color, conocimiento de sonido y de uso de objetos que no requieren ningún tipo de consigna verbal están alteradas incluso desde etapas tempranas de la enfermedad. Dichos hallazgos han aportado evidencia de que en la DS la sintomatología refleja una pérdida profunda y progresiva del conocimiento conceptual que no se limita al desempeño en tareas verbales (Irish et al., 2016). Otra forma de evaluar el conocimiento semántico no verbal es través de la producción dibujos. Los pacientes con DS son capaces de copiar el dibujo por ejemplo de una gallina sin ningún problema, sin embargo, presentan



dificultades cuando tienen que dibujarla sin soporte visual. En ese momento, los pacientes recuerdan que había algo raro en el extremo posterior, la cola, pero no saben cómo es, y tienden a dibujar un cuerpo más parecido al de un mamífero que al de un ave, incluyendo las 4 patas típicas que en general tienen todos los animales (prototipicidad). Es común ver también como dibujan camellos sin jorobas, o rinocerontes sin cuernos (Patterson & Erzinçlioğlu, 2007) (**Figura 1**). Bozeat et al. (2003) pudieron también objetivar cómo los pacientes con DS tendían a dibujar las características más generales compartidas por su misma categoría semántica, mientras omitían las propiedades más específicas e idiosincrásicas.

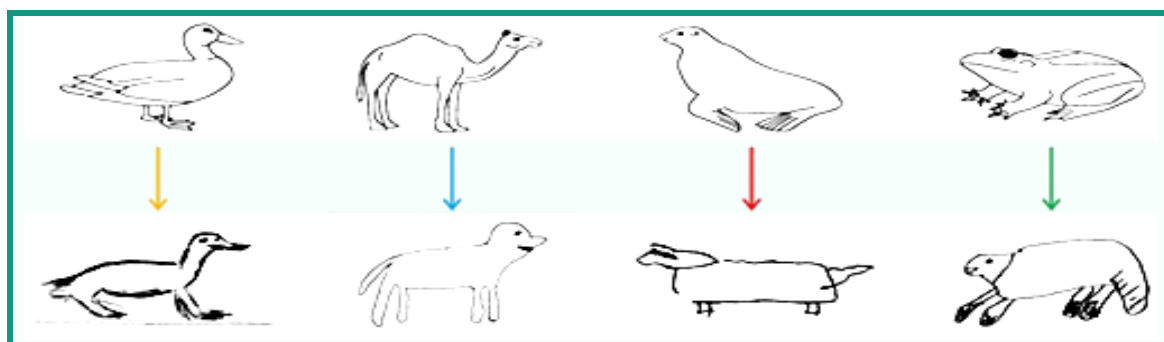


Figura 1. Dibujos de copias producidos por pacientes con Demencia Semántica tras una demora. A los pacientes se les mostró una imagen y tras 10 segundos, se les pidió que reprodujeran esta imagen de memoria. Las propiedades comunes a la mayoría de los animales, como los ojos y cola se conservaron en los dibujos ejecutados de memoria, sin embargo, las propiedades más inusuales que distinguen a un animal de otro - por ejemplo, la joroba en el camello y las aletas en la foca - eran frecuentemente omitidos. Algunas propiedades comunes también se agregaron incorrectamente en los animales que carecen de ellos (por ejemplo, las cuatro patas en el dibujo del pato y la cola en el dibujo de la rana). (Patterson & Erzinçlioğlu, 2007)

Prosopagnosia

Es el déficit neurológico caracterizado por la incapacidad para reconocer caras de personas familiares en ausencia de déficits intelectuales y cognitivos graves (Sergent & Signoret, 1992). Esta alteración en el reconocimiento de personas familiares forma parte de los criterios diagnósticos para la DS (Neary et al., 1998) y parece que está presente en torno a un tercio de los pacientes con esta enfermedad (Thompson et al., 2003). La prosopagnosia se caracteriza por ser transversal o multimodal, afectando a la percepción de las voces, los nombres y las caras (Busigny, Robaye, Dricot & Rossion, 2009; Evans et al., 1995; Gainotti, 2007; Hailstone et al., 2011, Joubert et al., 2006).

Según Hailstone y colaboradores en 2011, la prosopagnosia puede ser detectada desde los primeros estadios de la enfermedad, afectando principalmente al reconocimiento de la cara cuando la atrofia es temporal derecha y al nombre cuando la atrofia es temporal izquierda (Snowden et al., 2004; Gainotti, 2007, 2015). Los trabajos de Van Lancker y Canter (1982) y de Gainotti (2011) sobre la alteración del reconocimiento de voces mostraron estos mismos defectos, y corroboraron nuevamente que los trastornos del reconocimiento facial se deben principalmente a lesiones temporales derechas. Los pacientes con DS-I identificaron las caras mejor que los nombres, mientras que los pacientes con DS-D mostraron el patrón inverso. Una revisión sistemática que incluyó todos los casos publicados de pacientes con un trastorno selectivo del reconocimiento de rostros famosos con atrofia del lóbulo temporal anterior derecho o izquierdo confirmaba la existencia de almacenes separados para caras y nombres (Gainotti, 2007). Los resultados de esta revisión confirman de nuevo que alteraciones en el lóbulo temporal derecho se relacionan con una mayor dificultad en el reconocimiento facial de rostros, mientras que existe una mayor dificultad en encontrar sus nombres cuando las partes anteriores del lóbulo temporal izquierdo eran las afectadas.

En lo que respecta a la neuroanatomía de la prosopagnosia, se sabe que los principales componentes perceptivo-faciales de esta red son, la corteza occipital lateral inferior (Dricot, Sorger, Schiltz, Goebel, & Rossion, 2008; Gauthier et al., 2000; Jonas et al., 2012; Rossion et al., 2003) y el área fusiforme en el giro fusiforme medial lateral (Kanwisher, McDermott & Chun, 1997). Los componentes subsiguientes del procesamiento facial son el surco temporal superior (Haxby et al., 2000) y el lóbulo temporal anterior inferior derecho (Davies-Thompson & Andrews, 2012; Haxby et al., 2000; Pyles, Verstynen, Schneider & Tarr, 2013; Rossion et al., 2012; Weiner & Grill-Spector, 2010).

El área occipital representa preferentemente las partes de la cara, principalmente los ojos, la nariz y la boca (Haxby et al., 2000; Pitcher et al., 2011). Sin embargo, el área fusiforme representa la configuración invariable de las características geométricas que nos distinguen y nos hacen únicos a unos de otros (Atkinson & Adolphs, 2011; Barton & Cherkasova, 2003) por ejemplo la distancia ente los ojos (Barton, 2009; Dalrymple et al., 2014; Kanwisher, 2000). El surco temporal superior

representa los aspectos más modificables de las caras, por ejemplo, la mirada y los movimientos de la boca, mientras que la amígdala y la ínsula se encargan de la expresión emocional (Haxby, Hoffman & Gobbini, 2002).

Alteración en el reconocimiento de emociones

La capacidad de reconocimiento emocional está asociada con un funcionamiento interpersonal exitoso y una mayor calidad de vida (Phillips, Scott, Henry, Mowat & Bell, 2010). El reconocimiento de la emoción se basa en una compleja red neuronal que incluye circuitos relacionados con la sensación, la percepción, el mimetismo motor, la interocepción y el juicio social (Adolphs, 2002; Preston & de Waal, 2002). Esta complejidad puede explicar la vulnerabilidad que los trastornos psiquiátricos y neurológicos tienen al reconocimiento de emociones. En la **Figura 2** se muestran ejemplos de las expresiones faciales emocionales en la que los pacientes con DS tienen dificultades en reconocer.

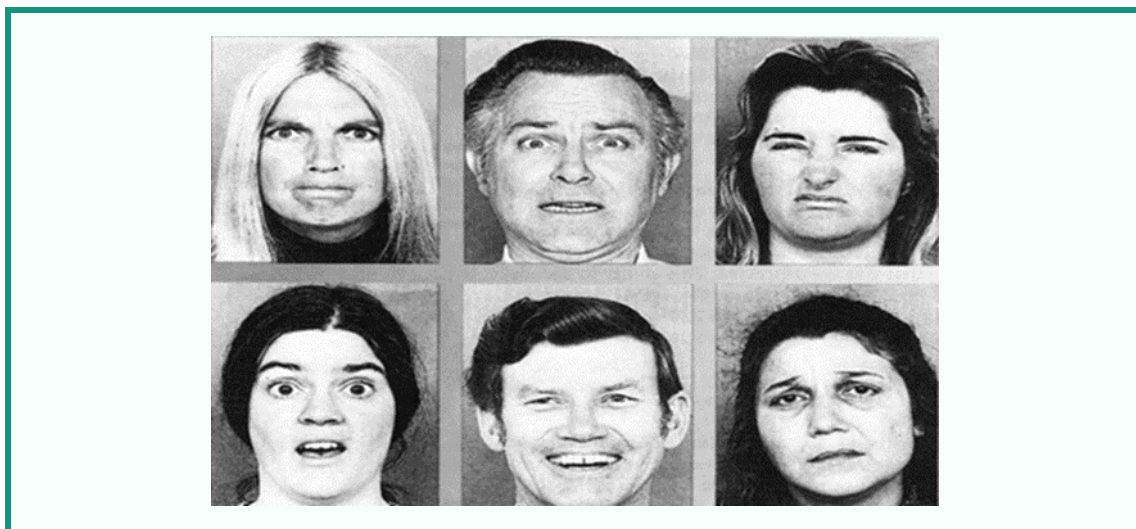


Figura 2. Ejemplos de caras que representan expresiones emocionales de enfado, miedo, asco, sorpresa, alegría, tristeza (Ekman et al., 1975)

En la DS, las alteraciones en la cognición social y emocional son frecuentes y los pacientes presentan dificultades en el reconocimiento facial emocional (Hutchings, Hodges, Piguet & Kumfor, 2015; Irish et al., 2013; Kamminga et al., 2014; Kumfor et al., 2016; Rosen et al., 2002, 2004; Snowden et al., 2001). Concretamente, estas dificultades se observan ante estímulos dinámicos que proporcionan señales faciales y prosódicas (Rankin et al., 2009) o incluso cuando se incrementa la intensidad de la

expresión facial (Kumfor et al., 2011). Lindquist, Gendron, Barrett y Dickerson, (2014) demostraron que los pacientes con DS eran capaces de clasificar las expresiones emocionales por valencia (positivas vs negativas), pero mostraban dificultades cuando la tarea consistía en distinguir las distintas emociones (por ejemplo, enojo, tristeza, miedo, sorpresa, alegría). En dicho estudio, los pacientes con DS presentaban un rendimiento dentro de la normalidad cuando se les pedía clasificar caras según unas determinadas características (por ejemplo, pon en esta pila todas las caras que tengan el ceño fruncido). Estos resultados implican que el procesamiento de las características faciales está intacto en la DS y que los déficits son debidos a una ausencia de un marco conceptual para que esa información pueda ser utilizada (Hutchings et al., 2017). Algunas publicaciones han sugerido que es en el reconocimiento de las emociones negativas donde los pacientes con DS presentan una mayor dificultad, presentando un reconocimiento casi intacto de las emociones positivas. Sin embargo, parece que existe un sesgo que explica estos resultados. En las tareas de reconocimiento de emociones normalmente solo se pregunta por una o dos emociones positivas (felicidad y sorpresa), siendo el resto del reconocimiento sobre emociones negativas. Este hecho ha provocado que se piense que es más fácil el reconocimiento de emociones positivas que negativas. Sin embargo, cuando los estímulos emocionales positivos y negativos son igualados, se observa como el reconocimiento de emociones sigue siendo igual de malo tanto para las emociones positivas como negativas. Este hallazgo sugiere que el procesamiento de emociones en la DS se extiende más allá de las emociones negativas (Hsieh, Hornberger, Piguet & Hodges 2012).

La expresión emocional anormal también se observa en los pacientes con DS. Esta alteración aparece más frecuentemente en los pacientes con DS-D que en aquellos con DS-I, mostrando los primeros más tendencia a mostrar sonrisas "sin sentido" (Perry et al., 2001).

La mayoría de los estudios en este campo incluyen pacientes con DS-I. Sin embargo, en los últimos años se ha hecho hincapié en la importancia del lóbulo temporal derecho en la cognición social (Kumfor et al., 2016), extendiéndose los estudios sobre el reconocimiento de emociones a los pacientes con DS-D. En un pequeño estudio de cinco DS-D no se encontraron claras alteraciones en el etiquetado de expresiones emocionales (Mendez, Ringman & Shapira, 2015). Sin embargo, en un



trabajo más amplio con 12 pacientes con DS-D sí se objetivaron déficits significativos en la tarea de selección emocional consistente en señalar la emoción que el explorador indicaba, mientras que no presentan alteración alguna en la tarea de emparejamiento cara-emoción que consistía en presentar dos caras y contestar si mostraban o no la misma emoción (Kamminga et al., 2014). El rendimiento en tareas de etiquetado de emociones se asoció con la integridad de las regiones temporal y frontal derecha, incluyendo la corteza orbitofrontal (Kamminga et al., 2014). La importancia de la atrofia temporal derecha, y no tanto izquierda, en el rendimiento en tareas de etiquetado de expresiones emocionales también quedó demostrado en un trabajo del grupo de Rosen en 2002 que incluía una muestra de pacientes con DS-I y DS-D, sugiriendo que la amígdala derecha desempeña un papel especialmente importante. Estos hallazgos demuestran que las expresiones emocionales en la DS se relacionan con la atrofia de las regiones importantes para identificar las emociones (Omar, Rohrer, Hailstone & Warren 2011; Rosen et al., 2002, 2004). Más recientemente, Kumfor et al., 2016 observaron que, a pesar de que los patrones de adelgazamiento cortical en su inicio son distintos, a medida que la enfermedad progresa, la DS-I y DS-D evolucionan hacia un perfil clínico similar compartiendo una afectación en la cognición social. Estos hallazgos ofrecen nuevos conocimientos sobre el "cerebro social", proporcionando evidencia de que tanto el polo temporal anterior derecho como el córtex orbitofrontal son regiones claves para las complejas interacciones sociales humanas (Kumfor et al., 2016).

Otros aspectos relevantes:

Creatividad: algunos pacientes con DS desarrollan durante el transcurso de su enfermedad un nuevo interés por el arte pudiendo surgir nuevas habilidades artísticas. Se han descrito algunos casos de pacientes con DS que han desarrollado un aumento de la creatividad en áreas como el arte, la música, la jardinería y diseños mecánicos. (Miller, Ponton, Benson, Cummings & Mena, 1996; Miller et al., 1998, 2000; Miller, Boone, Cummings, Read & Mishkin, 2000). Sus expresiones artísticas se caracterizan por un uso del color que se mueve entre los morados, amarillos y verdes. Los dibujos de animales son frecuentes y los detalles de las caras suelen estar descuidados. A medida que la enfermedad avanza, las imágenes se vuelven cada vez más vagas y

excéntricas como puede observarse en la **Figura 3** (Miller, 2014). Otra característica relevante en las creaciones de los pacientes con DS es la compulsión al abordar sus trabajos ya que tienden a repetir sus dibujos una y otra vez (Miller, 2014).

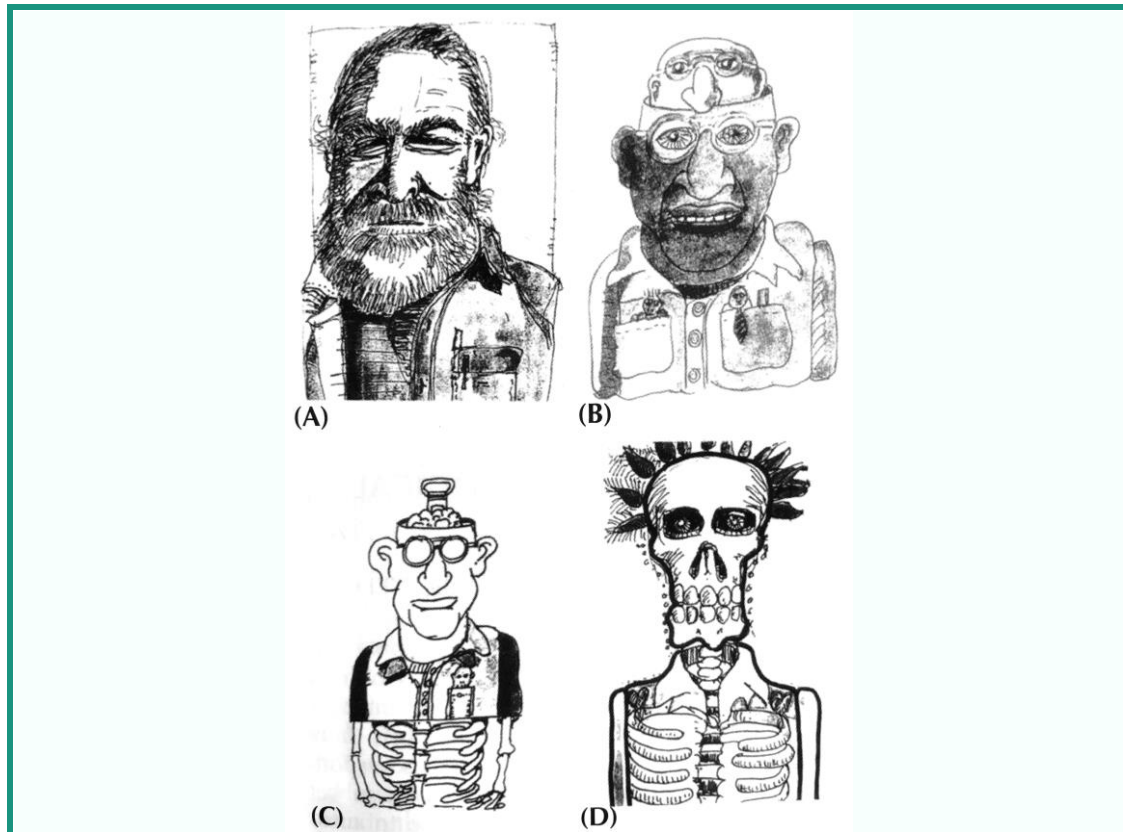


Figura 3. Caricaturas realizadas por un paciente con DS. Sus dibujos comenzaron a ser bizarros, en sus retratos emergen cabezas o vientres de otras personas y representaciones esqueléticas. Figura A fue hecha varios años antes de la enfermedad. Figuras B y C fueron hechas en el primer y segundo año de la demencia. Figura D fue realizada cuando llevaba ya al menos tres años con la enfermedad (Tomado de Miller, 2014)

Se han descrito también varios casos de creatividad en el lenguaje escrito. Algunos pacientes con DS-D comenzaron a desarrollar nuevas habilidades creativas verbales que no poseían antes de su enfermedad. Algunos pacientes comenzaron a escribir libros y otros incluso poesías. Esta forma de creatividad verbal parece paralela a la creatividad visual objetivada en los pacientes con DS (Miller, 2014).

Evaluación de la memoria semántica

La evaluación de la memoria semántica se puede realizar de diversas maneras, ya sea mediante tareas que requieran respuestas verbales tales como la denominación, la fluencia verbal categorial o la definición de las categorías, entre otras, o bien mediante tareas que requieran una respuesta no-verbal como las pruebas de emparejamiento o de asociación, por ejemplo. A continuación, se describirán las principales tareas que permiten la evaluación de la memoria semántica.

Denominación

La tarea clásica para medir la memoria semántica es la denominación por confrontación visual. Esta prueba explora los procesos de búsqueda, selección y recuperación de una palabra determinada en el almacén semántico. El BNT (Kaplan, Goodglass & Weintraub, 1983) es la prueba más empleada. La tarea consta de 60 imágenes sencillas impresas en blanco y negro y ordenadas de menor (primera imagen: cama) a mayor complejidad (última imagen: ábaco). La administración de la prueba ofrece, por un lado, información cuantitativa, es decir, el número total de imágenes que ha sido capaz de denominar de forma espontánea y con la ayuda de pistas semánticas (por ejemplo, lo usa un carpintero es la pista semántica que se administra para el ítem martillo) y, por otro lado, ofrece información cualitativa, esto es, del tipo de errores cometidos (empleo de palabra ómnibus, circunloquios, parafasias semánticas o fonémicas).

Existe una variante llamada denominación tras descripción, en la que el paciente tiene que denominar el ítem tras una descripción oral, evitando así los aspectos relacionados con la complejidad visual (Hodges, Graham & Patterson, 1995; Moreno & Cañamón, 2005; Peraita González-Labra, Sánchez Bernardos & Galeote, 2000).

Fluencia verbal categorial

Esta tarea mide la capacidad de generar ítems de una determinada categoría en un tiempo limitado, normalmente un minuto (Butters, Granholm, Salmon, Grant &

Wolfe, 1987; Monsch et al., 1994; Salmon, Heindel & Lange, 1999). La categoría semántica más utilizada es la de animales.

Definición y descripción

Esta prueba evalúa la capacidad para dar una definición conceptual lo más completa posible de determinados ítems. La tarea consiste en describir y dar la mayor información posible sobre un ítem concreto (Funnell & Sheridan, 1992; Peraita et al., 2000). Una variante de esta prueba consiste en preguntas sobre atributos semánticos tanto sensoperceptivos como funcionales-asociativos (Laiacina, Barbarotto, Trivelli & Capitani, 1993; Peraita et al., 2000).

Emparejamiento palabra-dibujo

La tarea consiste en señalar el dibujo que se corresponde con la palabra escrita o expresada por el evaluador de entre un conjunto de otros objetos, o de sus partes, que actúan como distractores (Caramazza & Shelton, 1998; Moreno & Cañamón, 2005; Peraita et al., 2000).

Clasificación o categorización

Esta prueba consiste en clasificar los dibujos o palabras presentados como pertenecientes a determinadas categorías semánticas. Una variante de esta tarea es solicitar que se agrupen los dibujos o palabras según los distintos niveles de complejidad: supraordenado (Seres Vivos o Seres No vivos); básico (transportes, por ejemplo); subordinado (transportes aéreos, por ejemplo) (Hodges et al., 1995; Moreno & Cañamón, 2005).

Decisión de objetos

La tarea consiste en decidir si un dibujo presentado es un objeto real o inventado (por ejemplo, un camello con cabeza de rana). Existen dos principales variantes de esta tarea: en una de ellas, se presentan objetos reales o no pero que incorporan algunos detalles no específicos de ese objeto (elefante con oreja de chimpancé o chimpancé con oreja de elefante) (Patterson, 2005); en la otra variante, se muestran dibujos de objetos a los que les falta una parte y la tarea consiste en



señalar qué parte completa la figura (Caramazza & Shelton, 1998). Por ejemplo, se presenta el cuerpo de una foca junto con dos cabezas posibles (foca y cabra).

Asociación Semántica

Esta tarea consiste en asociar dos dibujos o palabras en función de alguna relación semántica entre ellos. La prueba clásica es el Test de Pirámides y Palmeras (Howard & Patterson, 1992). Su nombre hace referencia a una de las tarjetas del test en la que aparece una pirámide egipcia en la parte superior y dos opciones a elegir en la parte inferior, una palmera o un pino. El Test de camellos y cactus, que forma parte de la Batería Semántica de Cambridge, (Adlam, Patterson, Bozeat & Hodges, 2010) se considera una variante de esta tarea, sin embargo, este test presenta cuatro opciones de respuesta, disminuyendo las probabilidades de acertar a un 25 %.

Tareas de dibujo

Este grupo de tareas trata de estudiar la capacidad de recuperación de información semántica a través de una modalidad distinta a la lingüística: la expresión pictórica. El dibujo es una tarea compleja que conlleva la activación de numerosos procesos cognitivos. Troyano y colaboradores en 2009 describen que cuando dibujamos intervienen diferentes habilidades y procesos cognitivos que actúan conjuntamente, entre ellos destacan la percepción visoespacial y visuoperceptiva, mecanismos atencionales, conceptos previos adquiridos, función ejecutiva, manipulación y control motor. El dibujo libre requiere acceso al almacén semántico, mientras que la copia responde a funciones de atención, memoria de trabajo, así como habilidades visuoperceptivas y visuomanipulativas, sin requerir conocimiento semántico del modelo. La tarea de dibujar sin referencias visuales como herramienta para evaluar el conocimiento semántico no suele formar parte de las baterías neuropsicológicas que se administran rutinariamente en unidades de demencia, y su empleo muchas veces depende de la propia curiosidad del clínico.

Neuroimagen de la Demencia Semántica

La neuroimagen es una herramienta muy poderosa para el diagnóstico en las enfermedades neurodegenerativas. La RM y la tomografía por emisión de positrones (PET) son las técnicas más utilizadas que sirven para apoyar el diagnóstico (Tartaglia, Rosen & Miller, 2011).

Neuroimagen estructural

La RM típicamente muestra una atrofia bilateral pero asimétrica de los lóbulos temporales anteriores, que generalmente se encuentra lateralizada a la izquierda (**Figura 4**). Los estudios estructurales de RM cerebral utilizando la morfometría basada en voxel han confirmado la pérdida de materia gris. Esta pérdida se halla relativamente localizada en el lóbulo temporal anterior predominantemente izquierdo, con alguna implicación de las regiones frontales y límbicas (Mummery et al., 2000). Específicamente, estas regiones incluyen la participación asimétrica pero bilateral del polo temporal, el giro fusiforme, el giro temporal medio e inferior, la corteza prefrontal ventromedial, la amígdala, el hipocampo y la ínsula, todas ellas regiones que han sido confirmadas por un metaanálisis (Yang, Pan, Song & Shang, 2012). En este mismo estudio, los lóbulos temporales inferiores bilaterales, incluyendo el giro fusiforme y el giro temporal inferior, se postulan como las regiones clave de reducción del volumen de materia gris en la DS. Estudios de imagen funcional y estudios patológicos sobre la DS confirman este mismo hallazgo (Diehl et al., 2004; Desgrange et al., 2007; Galton et al., 2001; Davies, Hodges, Kril, Patterson, Halliday & Xuereb 2005). Además, estudios post-mortem revelan que el giro fusiforme y giro temporal inferior sufren una pérdida neuronal en todos los subtipos histopatológicos de la DS (Davies et al., 2005). Yang et al., 2012 identificaron una reducción del volumen de materia gris en el giro parahipocampal bilateral/amígdala y caudado izquierdo, hallazgo compatible también con algunos estudios de neuroimagen funcional y estudios patológicos (Diehl et al., 2004; Desgrange et al., 2007; Davies et al., 2005).

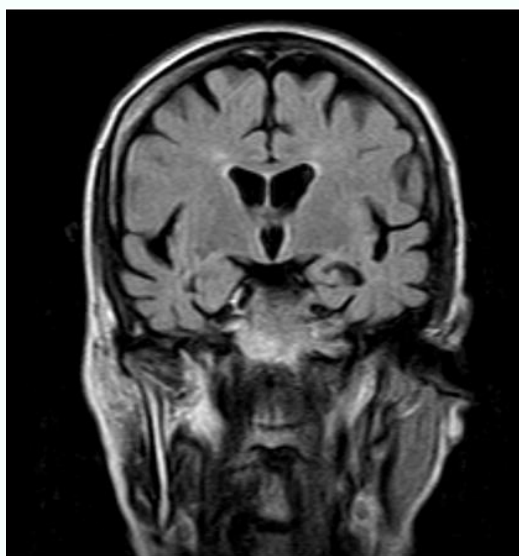


Figura 4. Imágenes axiales de resonancia magnética que muestra la asimetría del lóbulo temporal anterior izquierdo

Neuroimagen funcional

La tomografía por emisión de positrones con Fluorina-18 fluoro-2-desoxiglucosa (PET-FDG) se ha utilizado para visualizar el metabolismo cerebral de la glucosa proporcionando información a nivel metabólico-bioquímico-molecular sobre el funcionamiento del cerebro humano in vivo. Esta técnica no invasiva, es una muy buena herramienta que puede ser útil tanto en la investigación como en la práctica clínica. La PET-FDG es un marcador de imagen funcional muy valioso para el diagnóstico precoz de las demencias. En la DS, el metabolismo cerebral de la glucosa se reduce exclusivamente a los lóbulos temporales (Hodges et al., 1992), especialmente en el polo temporal izquierdo (Rabinovici et al., 2008) y el hipocampo (Hodges et al., 2007). Estas reducciones metabólicas corresponden a los patrones regionales de atrofia de la sustancia gris observados (Diehl et al., 2004).

Anatomía patológica de la Demencia Semántica

A escala macroscópica, los análisis volumétricos de los tejidos evaluados mediante autopsia han demostrado que, además de los córtex frontales y temporales

anteriores, al final de la enfermedad se objetiva una degeneración significativa en la corteza cingulada anterior, el tálamo anterior y la cabeza del hipocampo (Tan et al., 2014). La relativa preservación de la memoria episódica en los pacientes con DS podría explicarse por la conservación de las regiones involucradas en el circuito límbico (cuerpos mamilares, el cuerpo y la cola del hipocampo y los circuitos de memoria). (Irish et al., 2011; Tan et al., 2014). Por otra parte, los marcados trastornos de conducta que surgen a medida que la enfermedad progresa podrían explicarse por la pérdida selectiva de neuronas de von Economo (encargadas de la cognición social) en el córtex cingulado anterior en los pacientes con DS (Tan et al., 2014; Chow, Links, Masterman, Mendez & Vinters, 2012; Kumfor & Piaget, 2012).

A escala microscópica, la principal patología identificada en los pacientes con DS es DLFT con depósito de TAR DNA-binding proteína 43 (DLFT-TDP) (Hodges et al., 2010; Rohner et al., 2011; Josephs et al., 2011). TDP-43 es una proteína ubicua y muy conservada que se encuentra principalmente en el núcleo de las células. Sin embargo, en condiciones patológicas, se desplazan al citoplasma, apareciendo formas truncadas e hiperfosforiladas de la proteína que forman los agregados citoplasmáticos. Se reconocen cuatro clases de DLFT-TDP (subtipos A-D) que difieren en la morfología y distribución cortical de los depósitos de TDP43 (Mackenzie et al., 2011; Tan et al., 2013). En los subtipos TDP A, B y D, TDP43 se manifiesta como inclusiones citoplasmáticas neuronales con y sin neuritas distróficas cortas y / o inclusiones intranucleares, mientras que el TDP tipo C se caracteriza por neuritas distróficas largas (Mackenzie et al., 2011; Tan et al., 2013). Los estudios clinicopatológicos han demostrado consistentemente TDP tipo C en la mayoría de los pacientes con DS (Figura 5).

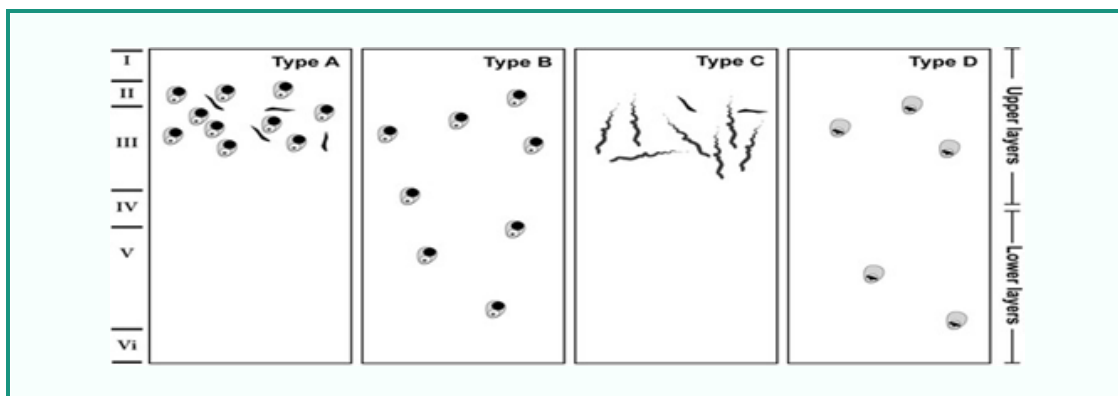


Figura 5. Ilustración de los subtipos de DLFT-TDP (Tan et al., 2013)



Josephs y colaboradores en el 2011 llevaron a cabo una revisión de varios estudios clínico-patológicos realizados en pacientes con DFT. Se tomaron los estudios realizado en 6 centros de Estados Unidos, Canadá, Reino Unido y Australia en los últimos diez años, sumando un total de 544 casos de DLFT. Los resultados mostraron que el 83% de los pacientes con DS presentaba patología DLFT-TDP. Por otra parte, distintos estudios han reportado que entre un 17-32% de pacientes con DS presentan DLFT-TDP tipos A y B, DLFT Tau-positiva (DFT-tau) y EA (Hodges et al., 2010; Rohner et al., 2010; Josephs et al., 2011).

En resumen, parece que la investigación clinicopatológica demuestra que, en la gran mayoría de los casos, TDP43 de tipo C es el subtipo patológico más común en la DS, convirtiéndola en uno de los síndromes frontotemporales patológicamente más homogéneo.

Genética de la Demencia Semántica

En los últimos años se ha asistido a una auténtica revolución en el conocimiento de las bases genéticas de la DFT. Más de la mitad de los casos de DFT son esporádicos. Alrededor del 40% de los pacientes tienen historia familiar de demencia u otra enfermedad neurodegenerativa (parkinsonismo o esclerosis lateral amiotrófica), pero sólo en torno a un 10% son casos genéticos con patrón autosómico dominante (Goldman et al., 2005). A diferencia de otras formas de DFT, la DS es típicamente esporádica y presenta una historia familiar sugerente en alrededor del 5% de los pacientes (Hodges et al., 2010; Pickering-Brown et al., 2002). En el espectro de las DFT, la ELA- DFT es la más heredable y la DS es la que menos se hereda (Goldman et al., 2005).

En los pacientes con DS que tienen una historia familiar altamente positiva de demencia, se han descrito casos de pacientes con una mutación en el gen de la (PGRN) o una expansión del gen del cromosoma 9 (C9ORF72) (Ceraami et al., 2013; Le Ben et al., 2013). Sin embargo, estas mutaciones se encuentran muy raramente en la DS esporádica (Yu et al., 2010) y la expansión C9ORF72 sólo se ha encontrado en dos pacientes, presentando ambos trastornos de conducta (Abbate et al., 2014; Snowden

et al., 2012). Curiosamente, aunque como se ha comentado anteriormente, la DS genética es rara, se han descrito casos de individuos portadores de una mutación en el gen de la PGRN (Rohrer, Crutch, Warrington & Warren 2010) y en el gen de la proteína tau asociada a microtúbulos (MAPT) (Pickering-Brown et al., 2002) con degradación y pérdida del conocimiento semántico.

DESARROLLO Y PÉRDIDA DEL CONOCIMIENTO SEMÁNTICO

Adquisición del conocimiento semántico

La memoria semántica hace referencia a los conocimientos y creencias generales a cerca del mundo y de uno mismo. Estos conocimientos semánticos son el resultado de una adquisición conceptual progresiva que ocurre en la infancia. Durante el desarrollo, los seres humanos adquieren y utilizan muchos conceptos organizados en categorías específicas en la memoria semántica (Loureiro & Lefebvre, 2016).

El conocimiento semántico está representado por conceptos que mantienen distintas relaciones entre sí. Cuando los conceptos se organizan de manera jerárquica desde niveles menos inclusivos a niveles más inclusivos, o viceversa, la relación que los une se denomina taxonómica. Por tanto, una relación taxonómica vincula a un concepto con otro de nivel jerárquico superior (“margarita-flor”), con un concepto de nivel inferior o subordinado (“margarita-gerbera”), y con un concepto del mismo nivel jerárquico (“margarita-tulipán”). Las relaciones superordinadas y subordinadas tienen una estructura vertical mientras que las relaciones de nivel base -mismo nivel- tienen una estructura horizontal (Lin & Murphy, 2001).

Los conceptos que pertenecen a una misma categoría taxonómica se relacionan con los otros miembros de esa categoría en virtud de las características comunes que comparten (Mirman & Graziano, 2012) y en general, suelen parecerse entre sí (Estes, Golonka & Jones, 2011). Comprender estas relaciones constituye un aspecto esencial del significado de las palabras (**Figura 6**). Así, por ejemplo, saber que una gerbera es un tipo de margarita permite realizar determinadas inferencias (las gerberas poseerán las mismas propiedades de las flores y compartirá características comunes con otras flores).

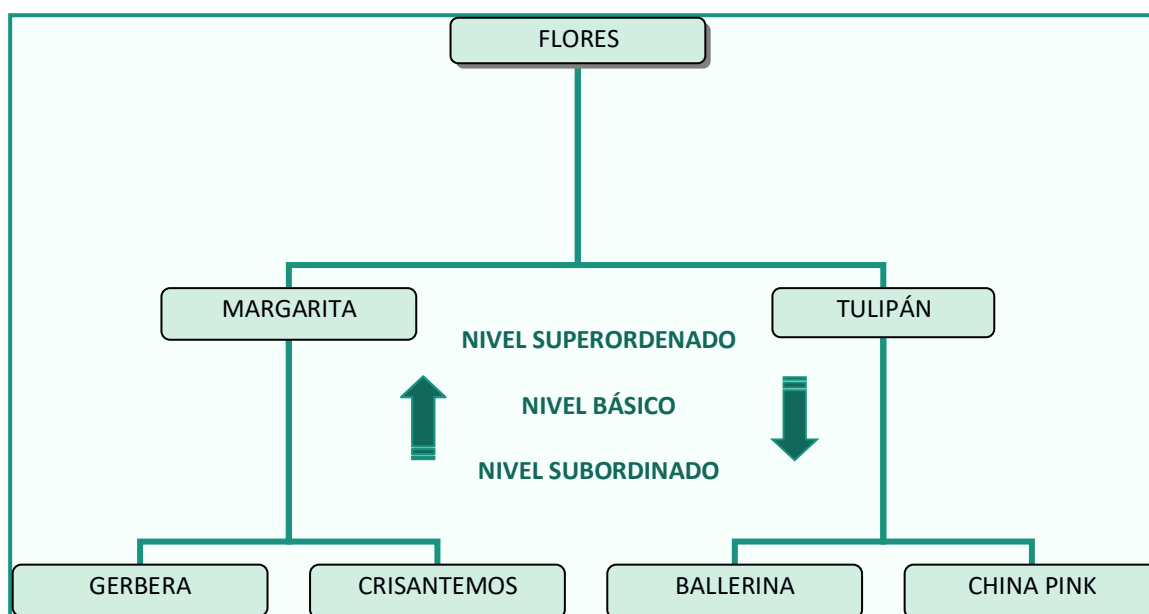


Figura 6. Esquema de las relaciones taxonómicas

Los miembros de una determinada categoría (por ejemplo: sardina, lubina, tiburón etc.) comparten todas las propiedades de esa categoría (en este caso, peces) pero cada uno de ellos posee ciertas propiedades que los diferencia y los hace únicos. Por tanto, el conocimiento almacenado para cada miembro de una categoría se reduce considerablemente, haciendo más sofisticado y económico el almacenamiento de la información (Ford, 2003).

Los conceptos adquiridos durante el desarrollo están organizados jerárquicamente en categorías específicas. Los niveles básicos se adquieren en primer lugar, seguidos por los niveles superiores y finalmente los niveles inferiores (Anglin, 1977; Mervis & Rosch, 1981; Murphy & Smith, 1982; Murphy & Wisniewski, 1989; Rosch & Lloyd, 1978; Rosch, Mervis, Gray, Johnson & Boyes-Braem, 1976). No hay acuerdo sobre la edad en la que se adquiere y desarrolla la estructura del conocimiento semántico, mientras que algunos autores proponen que es al final del primer año de vida cuando los niños desarrollan el conocimiento semántico (Arias-Trejo & Plunkett, 2013; Rämä, Sirri & Serres, 2013), otros señalan que sería alrededor del séptimo año (Mansfield, 1977; Steinberg & Anderson, 1975). Sin embargo, todos los investigadores están de acuerdo al afirmar que el conocimiento semántico se va desarrollando y haciendo más sofisticado con la edad.

Teoría de la retrogénesis del conocimiento semántico

Los niños progresivamente van construyendo la red léxico-semántica, van ampliando y adquiriendo cada vez más palabras y sus significados y las van organizando en categorías, por el contrario, las personas con demencia a medida que progresa su enfermedad van perdiendo palabras y sus significados. La desintegración semántica sigue un proceso de abajo a arriba (Laisney, Desgranges, Eustache & Giffard, 2010; Martin & Fedio, 1983), esto quiere decir que los atributos subordinados son los primeros en ser afectados; se perderá primero el concepto de gerbera que el de flor, por ejemplo.

Publicaciones anteriores han sugerido que en la pérdida gradual de conocimiento semántico que sufren los pacientes con demencia se invierten los pasos de adquisición propuestos por el psicólogo suizo Piaget. Esta hipótesis se ha denominado teoría de la retrogénesis. Esta teoría se define como "el proceso por el cual los mecanismos degenerativos revierten el orden de adquisición del desarrollo normal" (Reisberg et al., 2002). Los pacientes con demencia pierden progresivamente lo que los niños gradualmente adquieren. La mayor parte de la evidencia que apoya la teoría de la retrogénesis proviene de estudios de pacientes con EA.

Caramazza en 1994 estudió la adquisición y pérdida del lenguaje según la teoría de la retrogénesis y concluyó que existen grandes interdependencias entre la adquisición del lenguaje y su pérdida. Este autor apunta a que la teoría de la retrogénesis no explica de forma completa el proceso de adquisición y desintegración del lenguaje, pero sí existen ciertas similitudes entre ambos procesos.

Estudios más recientes apoyan la teoría de la retrogénesis, especialmente cuando se investiga la denominación. En 2011, Kim y su grupo investigaron el rendimiento en la tarea de denominación por confrontación visual desde la Teoría de la retrogénesis. Este grupo de autores analizó la ejecución en el BNT de un grupo de pacientes con EA y un grupo de niños de entre 3 y 14 años. Sus resultados mostraron que la capacidad de denominación en los pacientes con EA seguía el patrón inverso al obtenido por los niños; los pacientes con EA perdieron el vocabulario adquirido más tarde y mantuvieron el vocabulario adquirido en las primeras etapas del desarrollo.



Desde un punto de vista clínico se puede observar como las palabras adquiridas más tarde son las primeras que se pierden durante el proceso neurodegenerativo, mientras que las palabras adquiridas más tempranamente son las últimas en perderse. En la misma línea, Frouin, Gayraud y Barkat-Defradas, en 2014 investigaron la búsqueda, recuperación y activación del léxico en la memoria semántica en un grupo de pacientes con EA y en sujetos sanos. A ambos grupos se les administró una tarea de fluencia verbal categorial (animal) y otra fonémica (P), resultando que los pacientes con EA decían menos palabras en un minuto que los sujetos sanos. Además, las palabras emitidas fueron aquellas que aprendieron hacía mucho tiempo y eran de alta frecuencia. Más recientemente, Loureiro & Lefebvre, en 2016, analizaron las tendencias generales de la constitución del conocimiento semántico y su conformidad con la teoría de la retrogénesis. Se administró el cuestionario de conocimiento semántico (SKQ) a 93 niños, 32 participantes sanos y tres grupos de individuos con EA seleccionados en función de la gravedad de la enfermedad según las puntuaciones obtenidas en el MMSE. El estudio mostró que el número total de errores en el SKQ tomó una "forma de U": a medida que los niños crecían, cometían menos errores en el SKQ, mientras que los pacientes con EA tenían el patrón inverso. Los resultados mostraban que los niños de 5 años parecían presentar el mismo perfil de conocimiento semántico que los pacientes con EA en una etapa moderada, que se correspondía con un MMSE menor de 16 puntos. Además, se observaron las mismas similitudes entre los niños de 7 años y los pacientes con EA - puntuación en MMSE entre 16-19 puntos y entre los niños de 9 años y pacientes con EA - MMSE mayor de 20 puntos. Estos autores proponen lo interesante que resultaría el poder evaluar el deterioro del conocimiento semántico en pacientes con DS, grupo con un deterioro específico de la memoria semántica (Loureiro & Lefebvre, 2016).

Los hallazgos obtenidos por Loureiro & Lefebvre mantiene la teoría de la retrogénesis para los contenidos léxico-semánticos. La información superordenada parece adquirirse antes que la información subordinada y deteriorarse más tarde en la EA, mientras que la información subordinada se adquiere más tarde en la infancia y se pierde antes en la EA (Loureiro & Lefebvre, 2016).

Los estudios publicados que comparan el conocimiento semántico en niños y en demencias, se centran exclusivamente en la EA. No existen trabajos que realicen

una comparativa entre la adquisición de conceptos que tiene lugar en los niños y la pérdida del conocimiento semántico que ocurre en la DS. Teniendo en cuenta que la DS se caracteriza por una pérdida de los conceptos, resulta de gran interés analizar la pérdida y la adquisición de determinados conceptos en niños y en este grupo de pacientes. Por otro lado, una buena técnica para conocer el conocimiento semántico es a través de la realización de dibujos, eliminando así la variable lenguaje, que puede sesgar los resultados. Los sujetos pueden reflejar las características más relevantes de los seres u objetos mediante la expresión pictórica. No se ha realizado hasta ahora ningún trabajo que analice la adquisición y la pérdida de conceptos en niños y en pacientes con DS a través del análisis de sus expresiones pictóricas.



II. Planteamiento

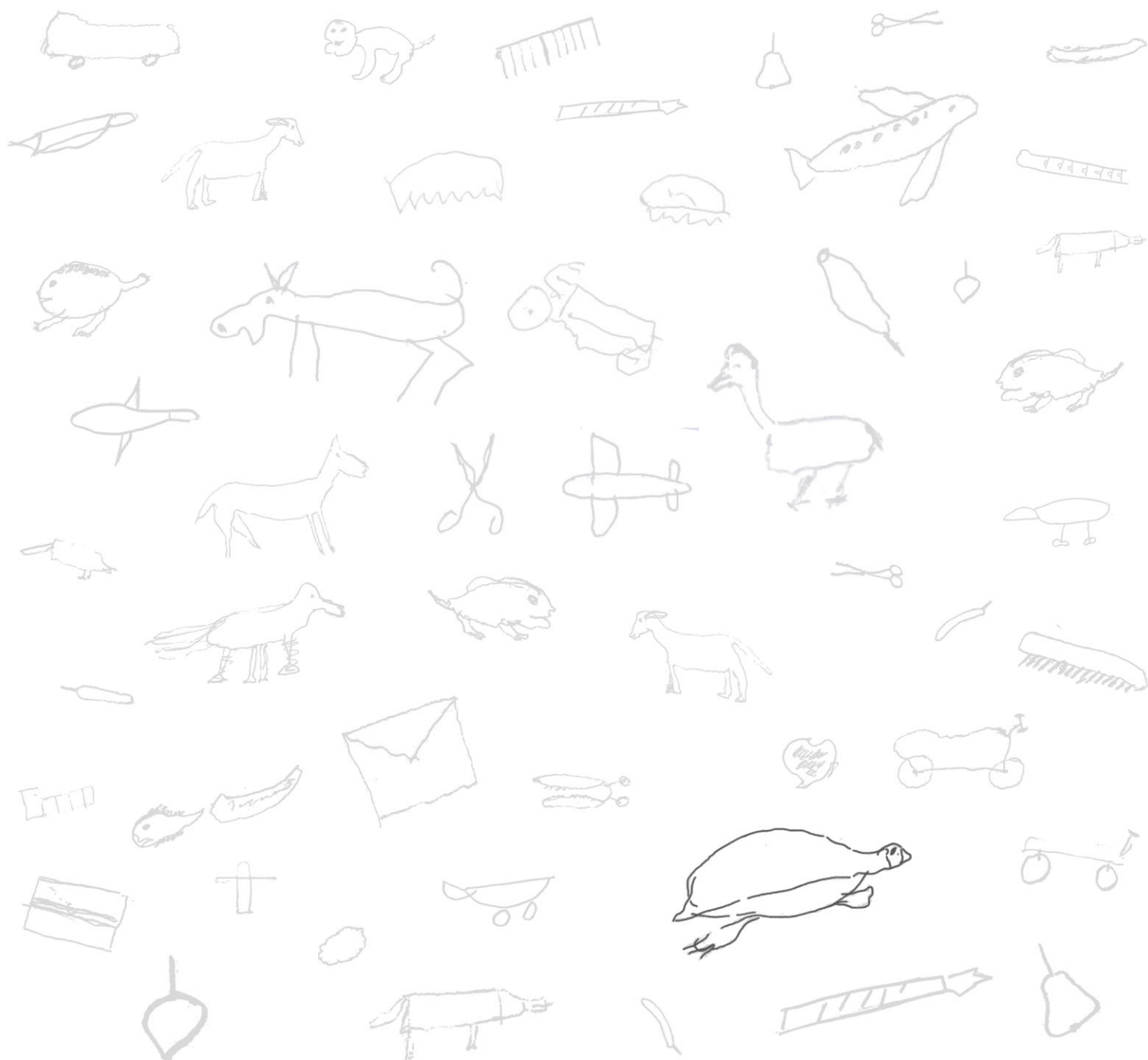




La DS sigue siendo una entidad infradiagnosticada. La superposición de síntomas cognitivos y neuropsiquiátricos que presenta con otras enfermedades hace muchas veces complejo su diagnóstico. No existen grandes muestras de pacientes con DS bien estudiadas y en las existentes la representación de DS-D suele ser pequeña. Este trabajo cuenta con una amplia y bien caracterizada muestra de pacientes con DS, con una buena representación de DS-D que ofrecerá la oportunidad de conocer los principales marcadores cognitivos y neuropsiquiátricos que permiten diferenciarla de la EA y la DFTvc.

El rasgo distintivo de los pacientes con DS es la pérdida del conocimiento semántico. Su evaluación frecuentemente requiere del lenguaje hablado, sin embargo, muchas veces los pacientes con DS presentan alteración en esta área. En este trabajo hemos diseñado una tarea de dibujo sencilla y rápida como prueba de cribado para evaluar el conocimiento semántico. Esta tarea permite realizar el diagnóstico diferencial de la DS frente a la EA y la DFTvc.

Por último, esta tarea de dibujo nos ha permitido testar la hipótesis de la retrogénesis, comparando la adquisición de conocimientos que tiene lugar en los niños y pérdida objetivada en los pacientes con DS.



III. Primer estudio

Perfil cognitivo y neuropsiquiátrico de la Demencia Semántica izquierda y derecha. Diagnóstico diferencial con la Demencia Frontotemporal variante conductual y la Enfermedad de Alzheimer.





OBJETIVOS I

1. Comparar el patrón cognitivo de una muestra de pacientes con DS, EA y DFTvc.
2. Comparar el perfil neuropsiquiátrico de la DS, la EA y la DFTvc.
3. Describir las principales diferencias cognitivas y neuropsiquiátricas de la DS-I y la DS-D.
4. Establecer los principales marcadores cognitivos y neuropsiquiátricos que permitan diferenciar la DS, EA, DFTvc, y la DS-I de la DS-D.

PACIENTES Y MÉTODOS I

Población de estudio

La población de estudio estuvo formada por 87 pacientes reclutados en la Unidad de Deterioro Cognitivo del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, en Santander, con diagnósticos de DS, EA joven y DFTvc. Los diagnósticos fueron establecidos por un equipo interdisciplinar formado por tres neurólogos (PSJ, ERR, CL) y una neuropsicóloga (AP), quienes excluyeron otras posibles etiologías neurológicas y psiquiátricas. Se contó con 35 pacientes diagnosticado de DS según los criterios de Neary et al., 1998. 17 pacientes con DS presentaban en la imagen por RM atrofia del lóbulo temporal anterior predominantemente izquierda, así como pérdida del conocimiento de las palabras y dificultades en la comprensión verbal de palabras aisladas. Este grupo de pacientes fue clasificado como DS de predominio izquierdo (DS-I). 18 pacientes presentaban en la imagen una atrofia temporal anterior de predominio derecho, así como prosopagnosia y cambios de conducta como sintomatología clínica. Este grupo de pacientes fue clasificado como DS de predominio derecho (DS-D). La muestra total de pacientes con DS estaba compuesta por 35 DS (48,6% mujeres) con una edad media al diagnóstico de 71,34 años; DE=8,36; rango 50-82 años. En las DS-I, la edad media al diagnóstico fue de 71,18; DE=8,41; rango 50-82 años y en las DS-D, la edad media al diagnóstico fue de 71,50; DE=8,56; rango 55-82 años. Se seleccionó, asimismo, un grupo de 32 pacientes con diagnóstico compatible con EA joven (71,9% mujeres; edad media del inicio de los síntomas 66,44; DE=5,92; rango 53-77) según los criterios de McKhann et al., 2011. Todos los pacientes presentaban afectación típica de la memoria episódica y biomarcadores de EA. Presentaciones atípicas de EA (variante frontal, afasia progresiva logopénica, atrofia cortical posterior, síndrome corticobasal) fueron excluidas. Se reclutaron también 20 pacientes con DFTvc (21,1% mujeres; edad media al diagnóstico 72,68; DE=7,32; rango 55-87 años) que cumplían los criterios propuestos por Rascovsky et al., 2011. Aquellos pacientes en los que no se objetivó evidencia de progresión clínica fueron excluidos para evitar posibles casos de “fenocopias”.

Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión para los tres grupos diagnósticos fueron los siguientes:

- 1) Cumplir los criterios diagnósticos antes señalados para cada uno de los diagnósticos.
- 2) Obtener una puntuación mayor de 15 en el MMSE.
- 3) Presentar una capacidad visual y auditiva preservada para la realización de las tareas cognitivas.

Los criterios de exclusión fueron los mismos para las tres muestras de pacientes:

- 1) Presencia de trastorno psiquiátrico y/o abuso de sustancias psicoactivas.
- 2) Otras patologías médicas que pudieran interferir en la cognición/conducta.
- 3) Puntuación superior a 4 en la Global Deterioration Scale (GDS), Reisberg, 1982.
- 4) Ausencia de un informador fiable.

Instrumentos

Evaluación neuropsiquiátrica

Tras una revisión de la literatura a cerca de los principales síntomas neuropsiquiátricos asociados a la DS, se decidió comprobar su presencia o ausencia en nuestra muestra de pacientes. Los pacientes, junto con sus familiares de referencia, fueron entrevistados para obtener información clínica y neuropsiquiátrica en relación a los siguientes síntomas que podemos agrupar en las siguientes cinco categorías:

- Conducta: apatía, desinhibición, conducta obsesiva, conducta rígida, pérdida de insight, pérdida de empatía, agresividad.
- Personalidad: hiperreligiosidad, dejadez en el autocuidado.
- Estado anímico: depresión, desorden somático.
- Hábitos alimenticios: aumento de la ingesta y cambio en las preferencias alimenticias.
- Otros: alucinaciones y delirios.

Para complementar la información neuropsiquiátrica se administró además una entrevista estandarizada al familiar de referencia, el NPI (Cummings et al., 1997). Esta prueba evalúa la sintomatología neuropsiquiátrica que el paciente presenta durante el

último mes. Se valoran 12 aspectos: delirios, alucinaciones, disforia, ansiedad, euforia, agresividad, apatía, irritabilidad, desinhibición y conducta motriz anómala, trastornos del sueño y de la alimentación. El evaluador pregunta por la presencia o ausencia de cada una de las áreas. Si se contesta de forma negativa se pasa a la siguiente área y si la respuesta es afirmativa se explora la frecuencia e intensidad de dicha alteración. La puntuación de cada subescala se obtiene multiplicando el valor de la frecuencia (0-1-2-3-4) por la gravedad del síntoma (1-2-3). Por lo tanto, la puntuación máxima del test completo es de 144 puntos.

Evaluación cognitiva

A todos los pacientes se les administró una extensa batería de pruebas neuropsicológicas para establecer el grado de deterioro cognitivo. La batería estaba compuesta por pruebas que miden las principales funciones cognitivas (memoria, lenguaje, praxia, atención y funciones ejecutivas y percepción) y algunas tareas diseñadas específicamente para evaluar la prosopagnosia y el reconocimiento de emociones. Siempre que fue posible se administraron pruebas neuropsicológicas validadas que disponen de una normalización en población sana y permiten situar al paciente en relación con su edad y nivel de escolaridad (Proyecto NEURONORMA, Peña-Casanova et al., 2009).

Para la realización del cribado cognitivo se administró el MMSE de Folstein, 1975 o el Test de Alteración de la Memoria (T@M (Rami et al., 2006)). El MMSE es una prueba breve que se aplica en 7-10 minutos y tiene como objetivo la detección de la demencia a través de la evaluación del rendimiento cognitivo. Examina las siguientes áreas: orientación, registro, atención/cálculo, recuerdo, denominación, repetición, lectura, escritura, comprensión de órdenes y dibujo, con un rango de puntuación de 0 a 30 puntos. El T@M es un test breve y fácil de administrar. Evalúa varios subtipos de memoria y se basa en la teoría de la consolidación de la memoria que explica como la memoria episódica necesita del lóbulo temporal medial para su consolidación, alojándose posteriormente en los circuitos neocorticales como parte del sistema de memoria semántica. Consta de cinco partes: memoria inmediata, memoria de orientación temporal, memoria remota semántica, memoria de evocación libre y memoria de evocación con pistas. Su rango de puntuación es de 0 a 50 puntos.



Los neurólogos de la Consulta de Deterioro Cognitivo fueron los encargados de administrar uno u otro test dependiendo de las características del paciente en cuestión. El T@M es la prueba de cribado que normalmente se emplea en la consulta, sin embargo, en aquellos pacientes que presentaron un mayor grado de deterioro cognitivo se administró el MMSE. La puntuación obtenida en ambos subtest era considerada como criterio de inclusión. A continuación, figura la batería de pruebas neuropsicológicas administrada a todos los pacientes (**Tabla 2**).

Tabla 2
Batería neuropsicológica administrada

PROCESOS COGNITIVOS EVALUADOS	TEST
MEMORIA	
Aprendizaje y memoria episódica	Free and cued selective reminding test (FCSRT)
Memoria visual diferida	Recuerdo diferido Figura Compleja de Rey
	Recuerdo diferido figuras CERAD
Memoria semántica	Tarea de descripción seres y objetos
LENGUAJE	
Denominación por confrontación visual	Test de Vocabulario de Boston
Comprensión verbal	Test de Boston
Repeticón verbal	Test de Boston
Fluencia verbal categorial	
PRAXIA CONSTRUCTIVA	
Habilidad visoconstructiva	Copia Figura Compleja de Rey
	Copias figuras CERAD
ATENCIÓN Y FUNCIONES EJECUTIVAS	
Atención y memoria de trabajo	Dígitos directos e inversos
Atención y velocidad de procesamiento	Clave de números del WAIS-III
Inhibición y flexibilidad mental	Stroop
Atención, velocidad de procesamiento	Trail making test A
Flexibilidad mental y memoria de trabajo	Trail making test A y B
Fluencia verbal fonémica	Subtest del Test Barcelona
PERCEPCIÓN	
Habilidades visoespaciales y visuoperceptivas	Subtest Localización de números VOSP
PROSOPAGNOSIA	
Reconocimiento visual	Tarea de reconocimiento de rostros famosos no estandarizada
EMOCIONES	
Reconocimiento de emociones	Tarea de reconocimiento de emociones no estandarizada

En Anexo 3 se describen con detenimiento las pruebas estandarizadas que componen la batería neuropsicológica. A continuación, se detallan las tareas no estandarizadas que completan la exploración cognitiva.

Dada la marcada afectación de la memoria semántica que presentan los pacientes con DS se decidió la administración de tareas sencillas con instrucciones

simples que permitiesen una fácil comprensión y que aportaran la mayor información posible.

Tarea de descripción de objetos y seres. Explora el conocimiento semántico a través de la definición y descripción de objetos y seres. Mediante preguntas del tipo “¿Qué es un esquimal?”, o “¿Cómo es un canguro?” se evaluó el conocimiento semántico. La tarea consiste en la descripción de 7 elementos de distinta frecuencia y familiaridad pertenecientes a las categorías seres vivos y cosas hechas por el hombre (Anexo 4). Las respuestas “no sé”, “no he escuchado nunca esa palabra”, “me suena, pero no sé lo que es” se puntuaron como cero, al igual que aquellas que aportaban información que nada tiene que ver con la respuesta correcta. Ante respuestas del tipo “no sé”, se insistía al paciente para que se esforzase en expresar alguna característica que pudiera asociar al ítem presentado. Se registró el número total de descripciones correctas con un máximo de 7 puntos.

Prosopagnosia: para explorar la posible alteración en el reconocimiento de rostros famosos y ante la falta de una prueba española validada para tal fin, se decidió diseñar y elaborar una tarea que cubriera este aspecto. Se seleccionaron de internet 27 imágenes de rostros de personajes famosos del panorama español e internacional (actores, políticos, deportistas, cantantes, presentadores TV) de ambos sexos. En Anexo 5 figura el listado de los personajes famosos seleccionados. Ninguna de las imágenes mostraba elementos ornamentales como sombreros, gafas de sol o pañuelos, todas tenían el mismo tamaño y estaban en color.

Mediante una presentación de power point se iban mostrando las 27 imágenes de los rostros famosos y los pacientes debían de identificar la persona de la que se trataba. Se registraba la respuesta literal del paciente y se codificaba como: 1) no reconoce; 2) reconoce, pero no nombra (aporta información correcta sobre la persona, pero no es capaz de nombrarla); 3) reconoce y nombra correctamente. Los casos en los que los pacientes aportaban información correcta sobre la imagen mostrada pero no podían nombrarlo, se consideraban como correcto. Por ejemplo: si para la imagen de Rafael Nadal decían “el tenista de Mallorca que lo gana todo”, esta respuesta se puntuaba como correcta. La puntuación máxima de la tarea era de 27 puntos.

Reconocimiento de emociones: para evaluar la posible alteración en el reconocimiento de emociones se desarrolló una tarea que consistía en reconocer seis

fotografías en blanco y negro que mostraba cada una de ellas una emoción. Se tomaron como referencias las 6 emociones básicas de Ekman (enfado, miedo, asco, sorpresa, alegría, tristeza) (Ekman et al, 1975). La tarea consistía en señalar la emoción que el evaluador le solicitaba. La puntuación obtenida era el número de emociones reconocidas sobre un máximo de 6 puntos.

Procedimiento

La Unidad de Deterioro Cognitivo del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) en Santander, asiste a la mayor parte de la población con deterioro cognitivo y demencia en Cantabria. Está formada por un equipo multidisciplinar con amplia experiencia que aborda al paciente desde el punto de vista de la neurología, la enfermería y la neuropsicología. Todos los pacientes han sido reclutados desde esta Unidad, donde tras una entrevista clínica, una analítica, la aplicación de test neuropsicológicos y pruebas de neuroimagen se ha llegado a su diagnóstico.

Para cumplir los objetivos se procedió a la revisión de historias clínicas previa consulta de la base de datos de la Unidad de Deterioro Cognitivo. Posteriormente se contactó telefónicamente con aquellos pacientes con diagnóstico compatible con DS y se les citó para una evaluación cognitiva extensa y una entrevista con el familiar de referencia para conocer los posibles trastornos neuropsiquiátricos que los pacientes presentaban.

La evaluación neuropsicológica cubría los principales dominios cognitivos y tenía una duración de aproximadamente 75 minutos. Se realizaba de manera individual, siguiendo siempre las mismas instrucciones, el mismo orden de aplicación y fue administrada siempre por la misma neuropsicóloga. El orden de administración de la batería fue el siguiente: dígitos orden directo e inverso, Free and cued selective reminding test (FCSRT), copia de la Figura Compleja de Rey, clave de números del WAIS, localización de números del VOSP, Stroop, comprensión y repetición de frases del Boston, FCSRT diferido, recuerdo diferido Figura Compleja de Rey, fluencia verbal fonémica y categorial, denominación de seres y objetos, BNT, realización libre de 12 dibujos, tarea de reconocimiento de rostros famosos y tarea de reconocimiento de emociones básicas. Posteriormente, con la familia, algunas veces de manera individual



y otras con la presencia del paciente, se llevó a cabo una entrevista para detectar todos los posibles trastornos de conducta existentes. Siguiendo una entrevista semiestructurada se preguntó por la presencia de los síntomas neuropsiquiátricos (antes mencionados) que la literatura ha reportado como frecuentes en los pacientes con DS. Se administró también el NPI para completar el estudio de los síntomas neuropsiquiátricos. Los familiares podían comentar asimismo aquellos otros síntomas distintos a los anteriores que hubieran podido observar en su familiar. Todos los datos cognitivos y neuropsiquiátricos fueron introducidos en una base de datos para su posterior análisis.

Para reclutar a los pacientes con EA y DFTvc, se revisaron las historias y se seleccionaron aquellos pacientes con diagnóstico compatible. Posteriormente, se siguió el mismo procedimiento para la evaluación cognitiva y la entrevista clínica que el llevado a cabo para el grupo de DS.

Análisis estadístico

Se utilizó IBM SPSS Statistics V.20.0 (International Business Machine Corporation, Armonk, NY, USA) para la realización del análisis estadístico. Las diferencias entre medias de las variables demográficas y las puntuaciones de los test neuropsicológicos fueron analizadas mediante ANOVA y con contraste post-hoc Turkey. Las diferencias entre grupos de las variables dicotómicas fueron analizadas mediante χ^2 . Para identificar los ítems que mejor diferenciaban entre los grupos de demencia, construimos modelos de regresión logística binaria y utilizamos un método de selección progresiva. Todas las variables neuropsicológicas que fueron estadísticamente significativas en el análisis univariado, se introdujeron en los modelos ajustando por edad al inicio y sexo. El mismo análisis se realizó para las variables neuropsiquiátricas.

RESULTADOS

Comparación del patrón cognitivo de la Demencia Semántica, la Enfermedad de Alzheimer y la Demencia frontotemporal variante conductual

En la **Tabla 3** se representa el rendimiento cognitivo obtenido en los test neuropsicológicos para cada uno de los tres grupos diagnósticos, así como las diferencias de medias expresadas en valor p entre grupos.

Los pacientes con DS presentaron un mayor deterioro del área del lenguaje, con un rendimiento muy bajo en tareas como la denominación por confrontación visual BNT y la fluencia verbal categorial, donde se objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos ($p=0,0002$) y ($p=0,025$) respectivamente. En la tarea que evalúa memoria semántica mediante la descripción de seres y objetos, se obtuvieron resultados estadísticamente significativos entre los grupos ($p=2,20 \times 10^{-9}$), siendo los pacientes con DS los que presentaban un peor desempeño. Los pacientes con DS mostraron también una mayor afectación de la capacidad para reconocer rostros famosos ($p=2,60 \times 10^{-7}$) en comparación con los otros dos grupos.

El grupo de pacientes con EA joven mostró un peor rendimiento en el área de la memoria con respecto a los otros dos grupos. Los subtest de recuerdo libre de aprendizaje ($p=0,049$), así como de recuerdo total de aprendizaje ($p=0,001$) y recuerdo total demorado ($p=0,009$) fueron aquellos en los que se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos. Los pacientes con EA también presentaron una peor capacidad visoespacial evaluada a través de la tarea de localización de números del VOSP, objetivándose diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos ($p=0,020$).

El grupo de pacientes con DFTvc rindió peor en las tareas que midieron atención y funciones ejecutivas (memoria de trabajo, fluencia verbal fonémica, flexibilidad mental, inhibición), sin embargo, solo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la tarea de fluencia verbal fonémica ($p=0,035$) y cierta tendencia a la significación estadística en la tarea de dígitos inversos ($p=0,058$). En la copia de la Figura de Compleja de Rey también se obtuvieron diferencias

estadísticamente significativas entre los tres grupos ($p=0,048$), siendo el grupo de los pacientes con DFTvc los que peor ejecutaron la copia.

Tabla 3
Rendimiento cognitivo en los test neuropsicológicos y valor p

	DS (n=32) Media (DE)	EA (n=32) Media (DE)	DFTvc (n=20) Media (DE)	EFFECTO DE GRUPO Valor p
Memoria				
FCSRT recuerdo libre aprendizaje	6,52 (8,38)	5,44 (4,69)	10,15 (6,90)	0,049
FCSRT recuerdo total aprendizaje	12,85 (11,49)	14,19 (4,69)	24,85 (12,19)	0,001
FCSRT recuerdo libre diferido	1,52 (2,96)	0,75 (1,72)	2,30 (2,83)	0,096
FCSRT recuerdo total diferido	3,81 (4,81)	3,91 (3,85)	7,50 (4,75)	0,009
Recuerdo Figura Rey	3,95 (4,71)	3,52 (3,82)	5,32 (4,72)	0,437
Recuerdo Figuras CERAD	1,50 (2,81)	2,00 (2,82)	0,40 (0,89)	0,548
Descripción de objetos	2,30 (1,80)	5,78 (1,40)	5,05 (1,57)	2,20x10⁻⁹
Lenguaje				
BNT (x60)	32,14 (10,71)	43,78 (9,29)	39,75 (8,69)	0,0002
Comprensión (x12)	10,19 (2,13)	10,81 (1,61)	10,60 (1,78)	0,417
Repetición (x8)	6,90 (1,49)	7,53 (0,87)	7,40 (0,75)	0,078
Fluencia categorial	7,34 (4,24)	10,52 (5,35)	8,05 (4,17)	0,025
Atención y funciones ejecutivas				
Fluencia fonémica	8,29 (4,32)	10,94 (5,75)	7,75 (3,97)	0,035
Span dígitos directos	5,23 (1,08)	5,12 (1,07)	4,80 (1,05)	0,374
Span dígitos inversos	3,57 (1,22)	3,09 (1,05)	2,80 (1,10)	0,058
Trail making test-A	109,32 (74,25)	113,34 (63,13)	146,11 (83,55)	0,200
Trail making test-B	121,13 (48,99)	140,14 (71,12)	192,00 (77,97)	0,223
Stroop Interferencia	16,25 (11,05)	13,48 (10,96)	16,00 (9,48)	0,578
Clave de números WAIS	26,29 (15,40)	20,81 (13,52)	17,61 (9,48)	0,105
Visoespacial				
Localización de números VOSP	7,67 (2,88)	5,31 (3,03)	6,63 (3,28)	0,020
Praxia constructiva				
Copia Figura Compleja Rey	29,48 (5,58)	24,86 (10,49)	22,19 (11,59)	0,048
Copia Figuras CERAD	5,29 (2,13)	6,75 (2,37)	6,00 (3,24)	0,547
Prosopagnosia				
Reconocimiento caras	7,61 (9,32)	20,75 (6,26)	19,00 (6,74)	2,60x10⁻⁷

DS: Demencia Semántica; EA: Enfermedad de Alzheimer; DFTvc: Demencia Frontotemporal variante conductual. En negrita $p<0,05$

En la **Tabla 4** se detallan aquellos test neuropsicológicos en los que se han obtenidos diferencias estadísticamente significativas entre grupos en el análisis post hoc.

Los pacientes con DS y EA se diferenciaron a nivel cognitivo en los dominios de: memoria semántica, lenguaje, función visoespacial y reconocimiento de rostros famosos. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en el área de la memoria verbal episódica, rindiendo ambos grupos de manera similar y sin obtener beneficio con la administración de pistas semánticas. Las puntuaciones en el recuerdo visual diferido tampoco distaban y no se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos. Se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa ($p=5,25 \times 10^{-8}$) en la tarea de descripción de seres y objetos que evalúa memoria semántica. El grupo de DS rindió significativamente peor que el grupo de EA, emitiendo descripciones pobres y generalistas en las que omitían las propiedades distintivas del objeto/ser a describir. Las respuestas “no sé”, “no lo he escuchado nunca”, “me suena, pero...” fueron muy frecuentes en el grupo de pacientes con DS. En el área del lenguaje, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el BNT ($p=0,000115$) y fluencia verbal categorial ($p=0,023$). En ambas pruebas, el grupo de DS rindió peor, presentando unas mayores dificultades para la denominación por confrontación visual, así como a la hora de emitir animales en un minuto. No hubo diferencias estadísticamente significativas en las tareas que evaluaban atención y funciones ejecutivas y praxia constructiva. Se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en la tarea visoespacial ($p=0,015$) en la cual los pacientes con EA presentaban un desempeño peor que los pacientes con DS. Finalmente, la tarea que evaluaba prosopagnosia a través del reconocimiento de rostros famosos mostró una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=4,10 \times 10^{-7}$), siendo los pacientes con DS aquellos que menos rostros famosos reconocieron.

Desde el punto de vista cognitivo, los pacientes con DS y DFTvc se diferenciaban en las áreas de: memoria episódica, memoria semántica, lenguaje, praxia constructiva y reconocimiento de rostros famosos. Los pacientes con DFTvc presentaban un mejor rendimiento en las tareas de memoria verbal episódica que los pacientes con DS, obteniendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en



recuerdo total de aprendizaje ($p=0,001$) y recuerdo total demorado ($p=0,017$). Las claves semánticas solo mejoraban el recuerdo del grupo de pacientes con DFTvc. No se objetivaron diferencias en la memoria visual diferida. La tarea de memoria semántica (descripción de seres y objetos) fue peor ejecutada por el grupo de pacientes con DS, encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p=0,000002$). Igualmente, en la prueba que evaluaba denominación por confrontación visual, BNT, los pacientes con DS rindieron peor que los pacientes con DFTvc ($p=0,032$). No hubo diferencias en las tareas que median atención y funciones ejecutivas y capacidad visoespacial, sin embargo, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la copia de la Figura Compleja de Rey ($p=0,047$), rindiendo el grupo DFTvc peor que el de DS. Por último, se halló una diferencia estadísticamente significativa en la tarea que mide prosopagnosia ($p=0,00016$), siendo los pacientes con DFTvc los que mejor reconocieron los rostros de famosos.

Los pacientes con EA y DFTvc se diferenciaron desde el punto de vista cognitivo principalmente en el perfil de su memoria verbal episódica. El grupo de EA rindió significativamente peor que el grupo de DFTvc, objetivándose diferencias estadísticamente significativas en el recuerdo libre de aprendizaje ($p=0,042$), recuerdo total de aprendizaje ($p=0,004$) y en el recuerdo total demorado ($p=0,016$), mostrándose así la importancia del beneficio de las pistas semánticas por parte del grupo de los pacientes con DFTvc. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en las puntuaciones de memoria visual diferida ni en las tareas de memoria semántica. En lo que respecta al resto de áreas cognitivas evaluadas (lenguaje, atención y funciones ejecutivas, praxia constructiva, percepción y reconocimiento de rostros famosos) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con EA y DFTvc.

Tabla 4

Diferencias por grupos en la evaluación cognitiva (valores p)

	DS vs EA Valor p	DS vs DFTvc Valor p	EA vs DFTvc Valor p
Memoria			
FCSRT recuerdo libre aprendizaje	0,811	0,165	0,042
FCSRT recuerdo total aprendizaje	0,891	0,001	0,004
FCSRT recuerdo libre diferido	0,469	0,541	0,081
FCSRT recuerdo total diferido	0,997	0,017	0,016
Recuerdo Figura Rey	0,935	0,608	0,415
Recuerdo Figuras CERAD	0,929	0,745	0,522
Descripción de objetos	5,25x10⁻⁸	0,000002	0,239
Lenguaje			
BNT (x60)	0,000115	0,032	0,309
Comprensión (x12)	0,390	0,729	0,916
Repetición (x8)	0,075	0,279	0,912
Fluencia categorial	0,023	0,857	0,164
Atención y funciones ejecutivas			
Fluencia fonémica	0,084	0,920	0,610
Span dígitos directos	0,926	0,354	0,540
Span dígitos inversos	0,234	0,055	0,636
Trail making test-A	0,976	0,223	0,267
Trail making test-B	0,835	0,198	0,419
Stroop Interferencia	0,609	0,997	0,716
Clave de números WAIS	0,288	0,100	0,696
Visoespacial			
Localización de números VOSP	0,015	0,514	0,301
Praxia constructiva			
Copia Figura Compleja Rey	0,200	0,047	0,645
Copia Figuras CERAD	0,517	0,881	0,863
Prosopagnosia			
Reconocimiento de caras	4,10x10⁻⁷	0,00016	0,698

DS: Demencia Semántica; EA: Enfermedad de Alzheimer; DFTvc: Demencia Frontotemporal variante conductual. En negrita p<0,05

Comparación del patrón neuropsiquiátrico de la Demencia Semántica, la Enfermedad de Alzheimer y la Demencia frontotemporal variante conductual

La **Tabla 5** muestra la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos en las puntuaciones del NPI ($p=0,005$) y en la tarea de reconocimiento de emociones ($p=0,000004$).

El análisis post hoc (**Tabla 6**) evidenció diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones del NPI entre el grupo de EA y DFTvc ($p=0,003$), presentando éstos últimos mayor frecuencia de síntomas neuropsiquiátricos. No se obtuvieron diferencias entre DS vs EA y DS vs DFTvc en los puntajes del NPI. En lo que respecta a la tarea de reconocimiento de emociones, el grupo de pacientes con DS puntuaba significativamente peor que el grupo de EA ($p=0,00005$) y que el grupo de DFTvc ($p=0,000013$). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la prueba de reconocimiento de emociones entre los grupos de EA vs DFTvc.

Tabla 5

Medias, desviaciones típicas y valor p de cada grupo en NPI y reconocimiento de emociones

	DS	EA	DFTvc	Valor p
NPI total	16,12 (10,39)	11,83 (10,71)	23,58 (14,48)	0,005
Reconocimiento de emociones	2,55 (2,11)	4,45 (0,88)	4,84 (1,25)	0,000004

DS: Demencia Semántica; EA: Enfermedad de Alzheimer; DFTvc: Demencia Frontotemporal variante conductual. En negrita $p<0,05$

Tabla 6

Diferencia de medias mediante test post hoc Tukey en NPI y reconocimiento de emociones

	DS vs EA	DS vs DFTvc	EA vs DFTvc
NPI total	0,139	0,050	0,003
Reconocimiento de emociones	0,00005	0,000013	0,205

DS: Demencia Semántica; EA: Enfermedad de Alzheimer; DFTvc: Demencia Frontotemporal variante conductual. En negrita $p < 0,05$

En la **Figura 7** se representa mediante un diagrama de barras los porcentajes de pacientes que presentan los síntomas neuropsiquiátricos antes descritos.

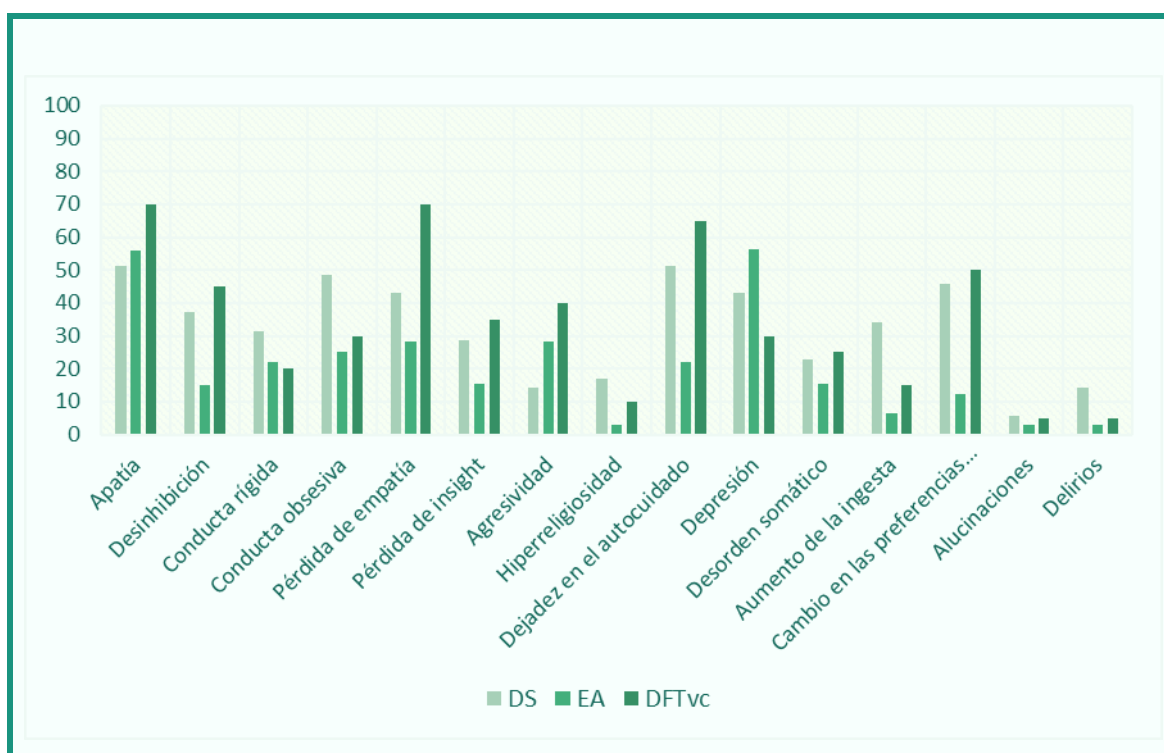


Figura 7. Síntomas neuropsiquiátricos asociados a cada grupo diagnóstico

EA: Enfermedad de Alzheimer; DFTvc: Demencia Frontotemporal variante conductual; DS: Demencia Semántica

Los pacientes con EA presentaban con mayor frecuencia apatía (56,3%) y depresión (56,3%), seguido de pérdida de empatía y agresividad (28,1%). El grupo de DFTvc mostraba como síntomas más comunes la apatía (70%) y la pérdida de empatía



(70%), siendo el tercer síntoma más frecuente la dejadez en el autocuidado (65%). En los pacientes con DS, la apatía (51,4%) seguía nuevamente siendo el síntoma más frecuente, en este caso junto con la dejadez en el autocuidado (51,4%), seguido de la presencia de comportamiento obsesivo (48,6%).

Las diferencias entre grupos se hallaron en los siguientes síntomas neuropsiquiátricos: pérdida de empatía ($p=0,016$), dejadez en el autocuidado ($p=0,006$) y hábitos alimenticios, concretamente en aumento de la ingesta ($p=0,012$) y cambio en las preferencias alimenticias ($p=0,005$).

En la **Tabla 7** figuran las diferencias en el análisis post hoc en los diferentes síntomas neuropsiquiátricos. En la comparativa entre la DS y la EA, cinco fueron los síntomas neuropsiquiátricos en los que se encontraron diferencias estadísticamente significativas: desinhibición ($p=0,047$), conducta obsesiva ($p=0,045$), dejadez en el autocuidado ($p=0,012$) y los síntomas relacionados con la alimentación, aumento de la ingesta ($p=0,005$) y el cambio en las preferencias alimenticias ($p=0,003$).

Los pacientes con DS y los diagnosticados de DFTvc compartían muchos síntomas neuropsiquiátricos y sólo en la variable agresividad ($p=0,036$), más frecuente en los pacientes con DFTvc, se hallaron diferencias estadísticamente significativas.

Los pacientes con EA y DFTvc presentaron diferencias estadísticamente significativas en las siguientes variables neuropsiquiátricas, todas ellas más frecuentes en el grupo de DFTvc: desinhibición ($p=0,024$), pérdida de empatía ($p=0,004$), dejadez en el autocuidado ($p=0,002$) y cambio en las preferencias alimenticias ($p=0,004$), normalmente mostraban una predilección por los alimentos dulces.

Tabla 7
Análisis post hoc síntomas neuropsiquiátricos

	DS vs EA Valor p	DS vs DFTvc Valor p	EA vs DFTvc Valor p
Apatía	0,678	0,218	0,389
Desinhibición	0,047	0,625	0,024
Conducta rígida	0,379	0,328	0,827
Conducta obsesiva	0,045	0,151	0,743
Pérdida de empatía	0,208	0,065	0,004
Pérdida de insight	0,204	0,669	0,121
Agresividad	0,161	0,036	0,417
Hiperreligiosidad	0,067	0,445	0,331
Dejadez en el autocuidado	0,012	0,387	0,002
Depresión	0,261	0,304	0,050
Desorden somático	0,456	0,903	0,436
Aumento de la ingesta	0,005	0,108	0,316
Cambio en las preferencias alimenticias	0,003	0,835	0,004
Alucinaciones	0,170	0,891	0,209
Delirios	0,110	0,273	0,750

DS: Demencia Semántica; EA: Enfermedad de Alzheimer; DFTvc: Demencia Frontotemporal variante conductual. En negrita $p < 0.05$

Comparación cognitiva y neuropsiquiátrica entre la Demencia Semántica izquierda y la Demencia Semántica derecha

Clínica cognitiva.

La **Tabla 8** muestra el rendimiento cognitivo de la muestra de pacientes con DS-D y DS-I. Por dominios cognitivos se puede observar como los pacientes con DS-I presentaban un mejor rendimiento en el test de memoria verbal FCSRT y en la tarea que evaluaba memoria semántica (tarea de descripción de seres y objetos), mientras que los pacientes con DS-D mostraban un mejor desempeño en la memoria visual diferida. Sin embargo, las diferencias entre ambos grupos no llegaban a ser estadísticamente significativas en estas tareas.

En el área del lenguaje, los pacientes con DS-I presentaban un peor rendimiento en todas las tareas que evalúan lenguaje (denominación por confrontación visual, comprensión verbal, repetición verbal y fluencia verbal

categorial), pero solo se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la tarea de repetición verbal ($p=0,004$), presentando los pacientes con DS-I mayores dificultades en la repetición verbal de oraciones.

En lo que respecta a la atención y funciones ejecutivas, los pacientes con DS-D mostraron un mejor desempeño en los test que evaluaban fluencia verbal fonémica, memoria de trabajo, inhibición de la respuesta automática y flexibilidad mental, mientras que los pacientes con DS-I fueron superiores en las pruebas Trail making test A y B (atención, velocidad de procesamiento y flexibilidad mental). Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en ninguna de dichas tareas.

En las pruebas que evalúan función visoespacial y praxia constructiva las puntuaciones entre ambos grupos fueron muy similares y no se objetivaron diferencias entre ambos grupos.

Finalmente, el grupo de pacientes con DS-I presentaba una mejor ejecución en la tarea que evaluaba prosopagnosia siendo capaces de reconocer más rostros de personajes famosos, sin embargo, tampoco en esta prueba se objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Resumiendo, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la DS-I y DS-D en las áreas de memoria verbal episódica, memoria semántica, memoria visual, atención y funciones ejecutivas (memoria de trabajo, flexibilidad mental, inhibición, fluencia verbal fonémica), praxia constructiva y capacidad visoespacial. En el área del lenguaje, se ha hallado una diferencia estadísticamente significativa en la tarea de repetición verbal ($p=0,004$), presentando los pacientes con DS-I mayores dificultades en la repetición verbal de oraciones. En el resto de las tareas que evalúan lenguaje tales como denominación por confrontación visual, comprensión verbal y fluencia verbal categorial no se obtuvieron diferencias.

Tabla 8

Medias, desviación típica y valor p del rendimiento cognitivo entre la DS izquierda y derecha

	DS-I (n=15) Media (DE)	DS-D (n=17) Media (DE)	Valor p
Memoria			
FCSRT recuerdo libre aprendizaje	7,58 (11,09)	5,67 (5,67)	0,565
FCSRT recuerdo total aprendizaje	14,17 (13,96)	11,80 (5,67)	0,605
FCSRT recuerdo libre diferido	1,75 (2,70)	1,33 (3,24)	0,724
FCSRT recuerdo total diferido	4,83 (5,50)	3,00 (4,19)	0,335
Recuerdo Figura Rey	3,62 (5,05)	4,29 (4,55)	0,737
Recuerdo Figuras CERAD	1,00 (1,41)	1,75 (3,50)	0,795
Descripción de objetos	2,00 (1,73)	2,55 (1,91)	0,517
Lenguaje			
Test Denominación Boston (x60)	28,44 (12,61)	34,69 (8,79)	0,185
Comprensión (x12)	9,73 (2,93)	10,63 (0,80)	0,252
Repetición (x8)	6,13 (1,76)	7,63 (0,61)	0,004
Fluencia categorial	6,33(4,90)	8,24 (3,47)	0,211
Atención y funciones ejecutivas			
Fluencia fonémica	6,93 (3,86)	9,56 (4,45)	0,091
Span dígitos directos	5,00 (0,96)	5,41 (1,17)	0,302
Span dígitos inversos	3,54 (0,961)	3,59 (1,41)	0,914
Trail making test-A	100,90(67,42)	114,93 (80,28)	0,653
Trail making test-B	104,00 (22,77)	138,25 (65,57)	0,362
STROOP Interferencia	14,82 (8,78)	17,46 (12,90)	0,571
Clave de números WAIS	25,36 (16,98)	27,08 (14,60)	0,793
Visopercepción			
Localización de números VOSP	7,45 (2,80)	7,85 (3,05)	0,748
Praxia constructiva			
Copia Figura Compleja Rey	28,25 (6,18)	30,71 (4,87)	0,291
Copia Figuras CERAD	5,50 (2,12)	5,20 (2,38)	0,884
Prosopagnosia			
Reconocimiento de caras	9,90 (11,68)	5,85 (7,02)	0,312

Clínica neuropsiquiátrica

Desde el punto de vista neuropsiquiátrico, los pacientes con DS-D presentaban una mayor presencia de este tipo de sintomatología, con una puntuación más alta en el NPI que los pacientes con DS-I, sin embargo, la diferencia no llegó a alcanzar la significación estadística. Por otro lado, el grupo de DS-I mostraba grandes dificultades

en la tarea de reconocimiento de emociones, obteniendo una puntuación inferior que el grupo de DS-D, pero nuevamente dichas diferencias no fueron estadísticamente significativas (**Tabla 9**).

Tabla 9

Medias, desviación típica y valor p de puntuaciones NPI y la tarea de reconocimiento de emociones

	DS-I (n=15)	DS-D (n=17)	
	Media (DE)	Media (DE)	Valor p
NPI total	13,00 (9,36)	18,79 (10,82)	0,161
Reconocimiento de emociones	1,75 (1,48)	3,08 (2,35)	0,173

DS-I: Demencia Semántica Izquierda; DS-D: Demencia Semántica Derecha

Como se observa en la **Tabla 10**, los síntomas neuropsiquiátricos más comunes en la DS-I fueron la dejadez en el autocuidado (52,9%), seguido de la apatía, la pérdida de insight y la depresión (47,1% cada uno de ellos). Por otro lado, las alucinaciones y los delirios fueron los síntomas menos prevalentes.

La conducta obsesiva fue el síntoma neuropsiquiátrico más frecuente en los pacientes con DS-D (64,7%). La apatía, los cambios en las preferencias alimenticias y la dejadez en el autocuidado estuvieron presentes en más de la mitad de este grupo de pacientes. Las alucinaciones y la conducta agresiva fueron los síntomas más infrecuentes.

Cuando se realizó la comparativa entre ambos grupos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de sintomatología neuropsiquiátrica (**Tabla 10**).

Tabla 10
Síntomas neuropsiquiátricos de la DS-I y DS-D

	DS-I (n=17) n (%)	DS-D (n=17) n (%)	Valor p
Apatía	8 (47)	10 (55,6)	0,492
Desinhibición	5 (29)	8 (47,1)	0,290
Conducta rígida	6 (35,3)	5 (29,4)	0,714
Conducta obsesiva	6 (35,3)	11 (64,7)	0,086
Pérdida de empatía	8 (47,1)	7 (41,2)	0,730
Pérdida de insight	4 (23,5)	6 (35,3)	0,452
Agresividad	2 (11,8)	3 (17,6)	0,628
Hiperreligiosidad	1 (5,9)	5 (29,4)	0,072
Dejadez en el autocuidado	9 (52,9)	9 (52,9)	1,00
Depresión	8 (47,1)	7 (41,2)	0,730
Desorden somático	3 (17,6)	5 (29,4)	0,419
Aumento de la ingesta	6 (35,3)	6 (35,3)	1,00
Cambio en las preferencias alimenticias	7 (41,2)	9 (52,9)	0,492
Alucinaciones	1 (5,9)	1 (5,9)	1,00
Delirios	1 (5,9)	4 (23,5)	0,146

DS-I: Demencia Semántica Izquierda; DS-D: Demencia Semántica Derecha

Principales marcadores cognitivos y neuropsiquiátricos

Se llevó a cabo un análisis de regresión logística para evaluar cómo la exploración cognitiva y neuropsiquiátrica diferenciaba entre los grupos, así como para identificar cuál o cuáles de esas variables tenía el mayor valor discriminante. La **Figura 8** muestra de forma esquemática los resultados obtenidos en la regresión logística.

Demencia Semántica versus Enfermedad de Alzheimer

El bajo rendimiento de los pacientes con EA en la tarea visoespacial VOSP ($p=0,025$) y la tarea de descripción de seres y objetos, que evalúa memoria semántica, en el grupo de DS ($p=0,041$) fueron las dos tareas cognitivas más efectivas para la discriminación entre ambos grupos.

Los cambios en los hábitos alimentarios, como el aumento de la ingesta ($p=0,039$) y la alteración de las preferencias alimenticia ($p=0,059$), fueron los dos síntomas neuropsiquiátricos que mejor ayudaron a predecir el diagnóstico de EA y DS; estos síntomas neuropsiquiátricos fueron más frecuentes en el grupo con DS.

Demencia Semántica versus Demencia frontotemporal variante conductual

La prueba BNT ($p=0,020$) y la tarea que evalúa prosopagnosia ($p=0,045$) fueron las dos variables cognitivas que mayor poder de discriminación tuvieron para la diferenciación entre grupos. Los pacientes con DS mostraron un peor rendimiento en ambas pruebas.

La agresividad, más frecuente en la DFTvc ($p=0,023$), fue el único discriminador neuropsiquiátrico significativo. El aumento de la ingesta, más común en los pacientes con DS, presentaba una tendencia hacia la significación ($p=0,058$).

Enfermedad de Alzheimer versus Demencia frontotemporal variante conductual

La memoria total diferida ($p=0,014$) fue el principal predictor para discriminar entre estos dos grupos. El grupo de pacientes con EA obtuvo puntuaciones más bajas en esta prueba.

Con respecto a los síntomas neuropsiquiátricos, el único predictor significativo fue la dejadez en el autocuidado ($p=0,045$); este síntoma estaba más presente en el grupo con DFTvc.

Demencia Semántica-Izquierda versus Demencia Semántica-Derecha

La tarea de repetición verbal ($p=0,025$) fue el único predictor que discriminó significativamente entre estos dos grupos; los pacientes con DS-I mostraban mayores dificultades en esta prueba.

Ningún síntoma neuropsiquiátrico sirvió para diferenciar la DS-I de la DS-D.

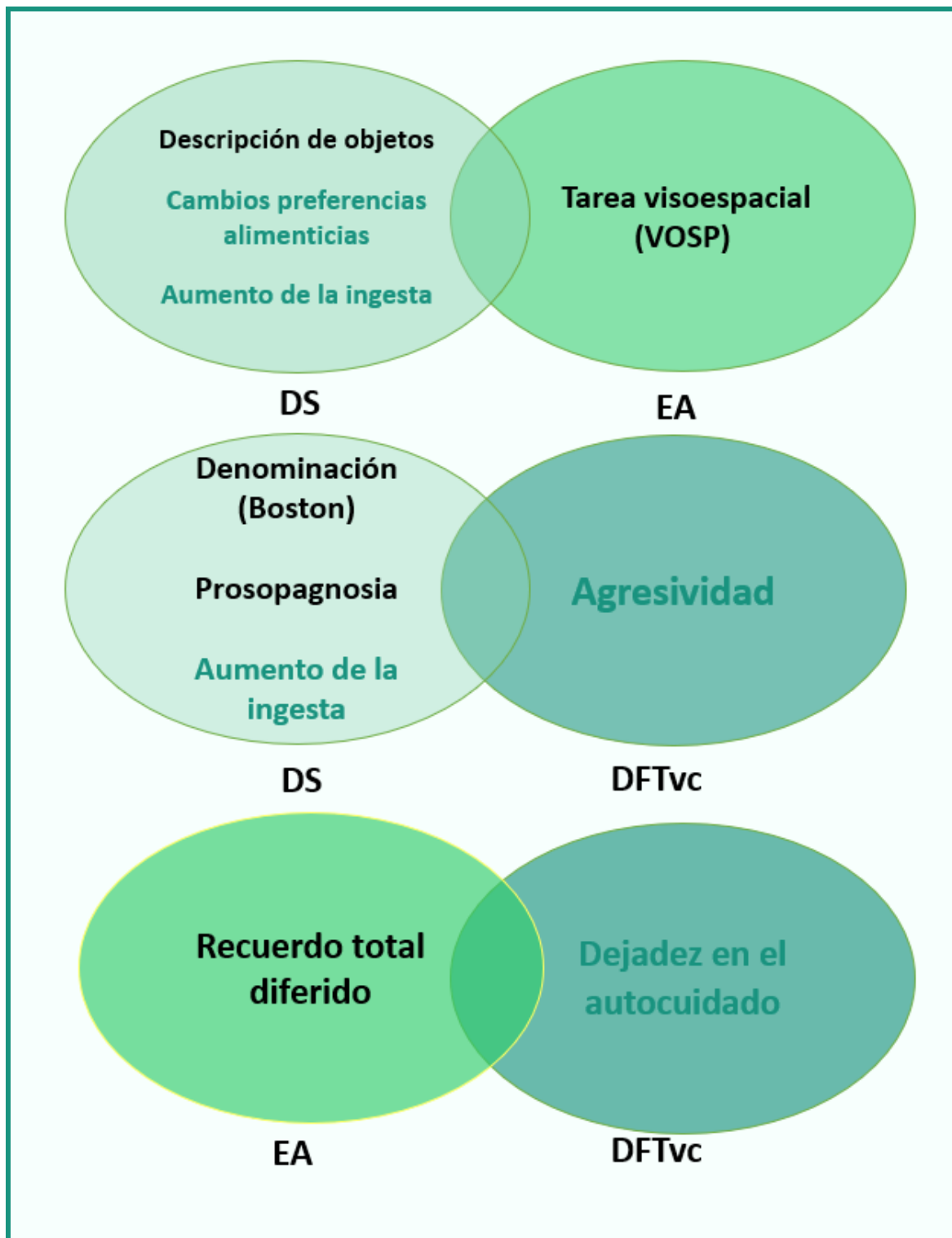


Figura 8. Variables cognitivas (en negro) y neuropsiquiátricas (en verde) que mejor predicen el diagnóstico Demencia Semántica vs Enfermedad de Alzheimer, Demencia Semántica vs Demencia frontotemporal variante conductual y Enfermedad de Alzheimer vs Demencia frontotemporal variante conductual

DS: Demencia Semántica; EA: Enfermedad de Alzheimer; DFTvc: Demencia frontotemporal variante conductual

DISCUSIÓN

Comparativa a nivel cognitivo y neuropsiquiátrico entre la Demencia Semántica, la Enfermedad de Alzheimer y la Demencia frontotemporal variante conductual

En este apartado se discutirán los resultados obtenidos en relación con el rendimiento cognitivo y la presencia de sintomatología neuropsiquiátrica en la DS, la EA y la DFTvc.

Los resultados mostraron una superposición de síntomas cognitivos y neuropsiquiátricos en las tres enfermedades neurodegenerativas estudiadas. Sin embargo, los 4 test cognitivos que más nos ayudaron al diagnóstico diferencial fueron: a) un test de memoria episódica que incluya aprendizaje y recuperación con pistas semánticas, b) una tarea que evalúa la prosopagnosia, c) un test de denominación y d) una prueba que mida la capacidad visoespacial. En lo que respecta a los síntomas neuropsiquiátricos, la agresividad, la dejadez en el autocuidado, los hábitos alimenticios, especialmente el aumento de la ingesta y el cambio en las preferencias alimenticias, fueron los síntomas neuropsiquiátricos que mejor rendimiento alcanzaron para la categorización por grupos.

Desde el punto de vista cognitivo se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en todos los dominios cognitivos, a excepción de las tareas que evaluaban funciones ejecutivas (dígitos orden directo e inverso, Clave de números, TMT-A y TMT-B, Stroop y fluencia verbal fonémica), siendo esta área cognitiva la que menor poder discriminativo obtuvo. A pesar de que en los criterios diagnósticos propuestos para la DFTvc (Raskovsky et al., 2011) uno de los criterios es una afectación de la función ejecutiva, en nuestra muestra no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con DFTvc y los grupos de EA y DS.

Los pacientes con DS mostraron una alteración significativa con respecto a los grupos de EA y DFTvc en la tarea que evaluaba la denominación por confrontación visual (BNT). En esta prueba, este grupo de pacientes rindió muy por debajo de la normalidad, con emisión frecuente de parafasias semánticas y empleo de palabras ómnibus. Se observó, además, un efecto de frecuencia, siendo capaces de denominar las primeras imágenes presentadas (cama, casa, lápiz), pero a medida que la

familiaridad de las imágenes se iba reduciendo (volcán, pez espada, dardo), los pacientes presentaban mayores dificultades, siendo ya incapaces de denominar. La fluencia verbal categorial también se vio alterada de forma significativa, presentando mayores dificultades para nombrar animales en un minuto que los pacientes con EA y DFTvc, sin embargo, solo se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas con el grupo de EA.

En la evaluación de la memoria semántica, realizada a través de una tarea muy sencilla y rápida como es la descripción de seres y objetos, los pacientes con DS presentaban grandes dificultades, rindiendo significativamente peor que los otros dos grupos. En esta prueba, las respuestas “no sé”, “me suena, pero no sé lo que es”, “nunca lo había escuchado” fueron muy frecuentes, así como el empleo de categorías supraordenadas como por ejemplo “animal” para describir un canguro. En los casos en los que los pacientes describían los ítems propuestos, fue muy característico que omitiesen las propiedades más distintivas del objeto o ser a describir, y expresaban cualidades comunes a los miembros de esa categoría. Por ejemplo, cuando describían un canguro, expresaban que tiene cuatro patas, cola y cabeza (elementos comunes a la mayor parte de los animales), pero no hacían referencia a aquellas características más propias de dicho animal. Estos hallazgos son consistentes con estudios previos (Bozeat et al., 2003; Gorno-Tempini et al., 2011). Resulta interesante resaltar como una tarea simple, que no consume más de 4 minutos de aplicación y no necesita materiales específicos para su administración, puede aportar tanta y tan valiosa información. Los pacientes con DS presentaron también una llamativa alteración en la capacidad para reconocer caras familiares, encontrándose diferencias estadísticamente significativas con el grupo de EA y DFTvc, y alzándose esta prueba como una de las 4 que más información nos aportó para la diferenciación entre grupos. Esta alteración en el reconocimiento de personas familiares forma parte de los criterios diagnósticos para la DS (Neary et al., 1998) y parece que está presente en torno a un tercio de los pacientes con esta enfermedad (Thompson et al., 2003).

El grupo de pacientes con EA, tal y como se esperaba, mostró un mayor deterioro en las tareas que evaluaban memoria, tanto verbal como visual, con un patrón característico de no recuperación con pistas semánticas. El FCSRT permite la identificación del fallo en el almacenamiento de la memoria que define el síndrome



amnésico de tipo hipocampal (Dubois, 2004), caracterizado principalmente por la insensibilidad a las pistas y por un bajo recuerdo total. En concordancia con otros autores, los pacientes con EA mostraron un peor rendimiento que el grupo de DFTvc en todas las tareas que evaluaban memoria verbal y visual, siendo el recuerdo total diferido del FCSRT el subtest que más ayudaba a distinguir los pacientes con EA de los diagnosticados de DFTvc. Por el contrario, los grupos de DS y EA no difirieron en la tarea de memoria episódica, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Además, el patrón de memoria mostrado por los pacientes con DS fue similar al obtenido por el grupo de EA, esto es, tampoco se beneficiaban de la administración de pistas semánticas. Estos resultados concuerdan con estudios previos que demuestran que los pacientes con DS puntúan por debajo de la normalidad en tareas de memoria episódica (Kramer, Jurik, Sha, Rankin, Rosen, Johnson & Miller 2003). Una posible explicación a este hecho es la implicación del lenguaje en las tareas de memoria verbal episódica. Las dificultades de los pacientes con DS a nivel de comprensión de palabras aisladas, hace que la codificación semántica se vea afectada, así como el recuerdo posterior de dichas palabras. Por otra parte, la tarea de localización de números del VOSP, que mide la función visoespacial, resultó ser uno de los test que permitían diferenciar a los pacientes con EA de aquellos con DS. El grupo de EA, como se esperaba, rindió peor en esta prueba.

El grupo de pacientes con DFTvc puntuó peor en todas las pruebas que medían atención y funciones ejecutivas, sin embargo, ningún test permitió diferenciar esta entidad de la EA o de la DS. Los trabajos que muestran que el rendimiento cognitivo de los pacientes con DFTvc puede ser normal en los primeros estadios de la enfermedad (Gregory, Serra-Mestres & Hodges, 1999), podrían explicar nuestros resultados. En lo que concierne a la memoria verbal episódica, estos pacientes presentaron un rendimiento dentro de la normalidad que se beneficiaba con la administración de pistas semánticas, a diferencia de lo observado en la DS y en la EA. De forma inesperada, nuestros resultados mostraron una peor ejecución de la copia de la Figura Compleja de Rey en los pacientes con DFTvc en comparación con los otros dos grupos, solo obteniendo resultados estadísticamente significativos cuando se comparaba con la DS. Este resultado va en contra de la mayor parte de estudios que describen un perfil cognitivo en el que la praxia constructiva se mantiene dentro de la normalidad

(Rascovsky et al., 2002; Mendez, McMurtray, Licht, & Saul, 2009). Sin embargo, en la copia de las figuras de la CERAD, una tarea que evalúa praxia constructiva de una forma mucho más sencilla, los pacientes con DFTvc rindieron igual que el grupo de DS y EA, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre grupos. Por tanto, puede pensarse que el bajo rendimiento en la copia de la Figura Compleja de Rey no sea un problema eminentemente práxico, sino más bien una afectación de su capacidad para planificar y organizar los elementos necesarios para la correcta ejecución de la copia (funciones ejecutivas).

En relación con la presencia de sintomatología neuropsiquiátrica, el grupo de DFTvc es el que mayores síntomas neuropsiquiátricos presenta, seguido del grupo de DS y finalmente el grupo de EA, existiendo diferencias estadísticamente significativas entre la DFTvc y la EA en el NPI.

La apatía, es, en nuestro estudio, el síntoma neuropsiquiátrico más prevalente en la DS, EA y en la DFTvc. Resultados similares obtuvieron Chow y colaboradores en 2009. En el trabajo de estos autores, la apatía era más frecuente en la DFTvc que en la EA, sin embargo, en nuestro trabajo, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, y tampoco con la DS. La agresividad, la pérdida de empatía, la dejadez en el autocuidado y el cambio en los hábitos alimenticios (aumento de la ingesta y cambio en las preferencias alimenticias) son los síntomas neuropsiquiátricos que en nuestro estudio permiten diferenciar la EA de las DFT.

La diferenciación a nivel neuropsiquiátrica entre la DS y la DFTvc es más compleja. Ambas comparten muchos síntomas tales como la pérdida de empatía, la desinhibición, los cambios en la dieta y la dejadez en el autocuidado (Kamminga et al., 2014). Nuestro trabajo confirma estos resultados y añade la apatía como uno de los síntomas más frecuentes en ambos diagnósticos.

Varios han sido los autores que han demostrado los déficits en el reconocimiento de emociones en los pacientes con DFTvc (Lough et al., 2006; Lavenu et al., 1999; Rosen et al., 2004). Más recientemente, en el 2017, Bora et al., publicaron un metaanálisis que confirmaba la mayor afectación del reconocimiento de emociones en los pacientes con DFTvc en comparación con el grupo de EA. Sorprendentemente, en nuestro trabajo, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre



ambos grupos, y fue el grupo de DS el que mayores dificultades tuvo para reconocer las emociones en los rostros presentados, obteniendo diferencias estadísticamente significativas con el grupo de EA y DFTvc. Nuestro hallazgo del peor rendimiento de la DS en la tarea de reconocimiento de emociones puede ser explicado por la intervención del lenguaje y de la memoria semántica en el desempeño de esta prueba. El test consiste en señalar la emoción que el explorador emite verbalmente, el compromiso en la comprensión de las palabras aisladas puede hacer que el paciente no llegue a comprender el significado de la palabra o incluso pueda haber perdido el concepto de determinada emoción. Otra posible explicación radica en la posibilidad de que la prosopagnosia presente en los pacientes con DS pueda estar afectando en cierta manera al reconocimiento de emociones. De hecho, cuando se ajusta por la variable prosopagnosia, la tarea de reconocimiento de emociones pierde la significación.

Todo lo anterior nos indica la importancia que una adecuada y completa evaluación neuropsicológica tiene a la hora de realizar el diagnóstico diferencial entre la DS, EA y DFTvc. Es necesaria una evaluación neuropsicológica que cubra todos los dominios cognitivos y que incluya una tarea que explore la posible prosopagnosia. Además, la información ofrecida por los familiares acerca de los síntomas neuropsiquiátricos que sus familiares presentan es otro gran aspecto a tener en cuenta. Algunos familiares exponen explícitamente las quejas no cognitivas, sin embargo, otros no lo hacen. En estas ocasiones cobra especial importancia el conocimiento por parte del clínico de cuáles son los síntomas neuropsiquiátricos más frecuentes en cada patología para así poder preguntar directamente a la familia sobre la presencia o ausencia de dichos síntomas.

Comparación a nivel cognitivo y neuropsiquiátrico entre la Demencia Semántica-Izquierda y la Demencia Semántica-derecha

Los pacientes con DS, muestran un patrón de atrofia bilateral pero asimétrico, donde las regiones del lóbulo temporal anterior izquierdo se encuentran más afectadas que las de la región derecha (Mion et al, 2010). En la literatura, alrededor de un 30% de estos pacientes presentan un patrón de atrofia más derecho que izquierdo (Chan et al., 2009).

En nuestro estudio, a nivel cognitivo los pacientes con DS-I y DS-D no diferían significativamente en ninguna de las tareas de memoria episódica, memoria semántica, praxia constructiva, capacidad visoespacial y atención y funciones ejecutivas. Sorprendentemente, fue la tarea de repetición verbal, más afectada en los pacientes con DS-I, en la que se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. El grupo de pacientes con DS-I repite peor que el grupo de DS-D, sin embargo, ambos grupos continúan obteniendo puntajes dentro de la normalidad. Este hallazgo necesita replicación, pero podría ser explicado por la mayor implicación del lóbulo temporal izquierdo en las tareas que requieren una producción del habla guiada semánticamente (Woollams & Patterson, 2018).

En contra de estudios previos que encontraban una mayor afectación en la denominación y la comprensión verbal de palabras en la DS-I frente a la DS-D (Thompson, Patterson & Hodges, 2003), nuestros resultados muestran una ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en dichas tareas. Si bien es cierto que en nuestra muestra todas las tareas que evalúan lenguaje (denominación por confrontación visual, comprensión, fluencia verbal categorial y repetición verbal) son peor ejecutadas por el grupo de pacientes con DS-I.

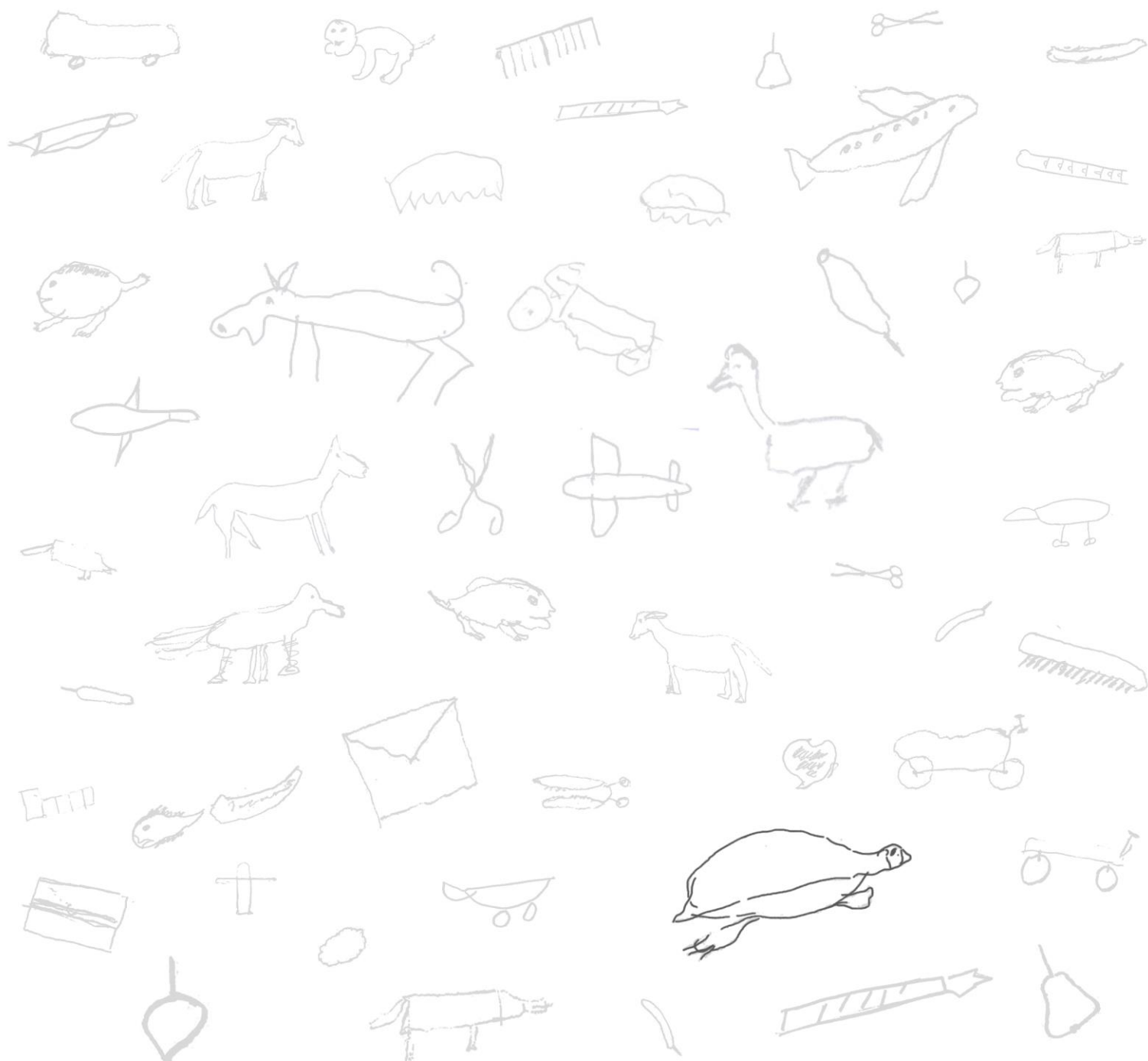
Los pacientes con DS-D mostraban mayores dificultades en la tarea de reconocimiento de rostros famosos y presentaban una mayor frecuencia de sintomatología neuropsiquiátrica medida por el NPI, sin embargo, dichas diferencias no llegaron a alcanzar la significación estadística. Estos resultados están en la línea del trabajo de Snowden et al., 2017 que concluía que la atrofia temporal anterior derecha está asociada a cambios de comportamiento y prosopagnosia mientras que la alteración de la denominación y la comprensión se relacionaba con la mayor atrofia temporal izquierda.

Como resumen podemos decir que, para diferenciar la DS-I de la DS-D la exploración cognitiva cobra más valor que la evaluación neuropsiquiátrica. De todas las pruebas cognitivas administradas, la tarea de repetición verbal fue la única que nos permitió diferenciar ambos grupos con significación estadística.

Las pruebas cognitivas y la información ofrecida por las familias sobre los síntomas neuropsiquiátricos fueron particularmente importante, ya que, en conjunto, ofrecen pistas clínicas para diferenciar estos los tres síndromes clínicos. A pesar de los

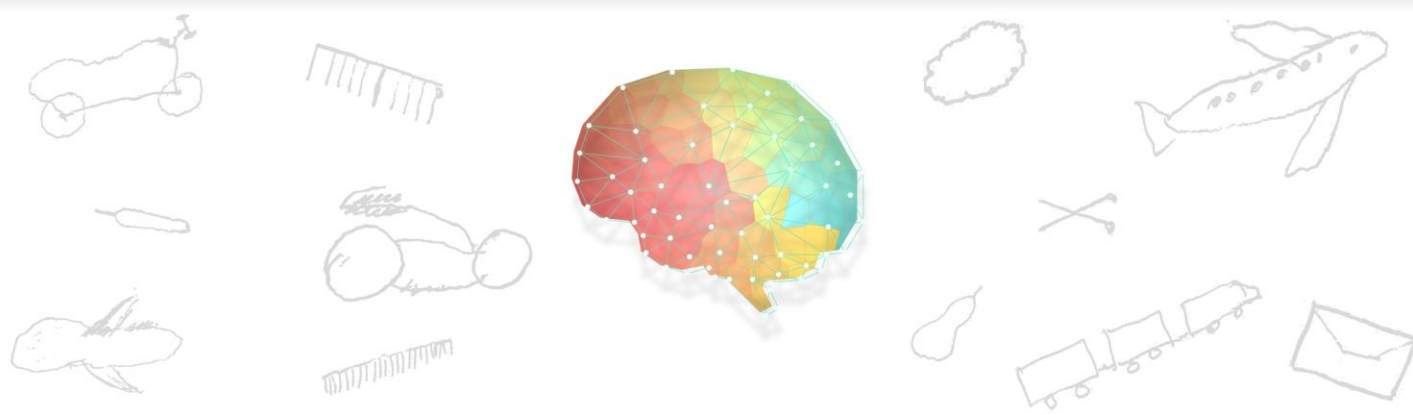


últimos avances en biomarcadores y técnicas de neuroimagen, este trabajo demuestra la significativa contribución de una exhaustiva y detallada evaluación cognitiva en el diagnóstico diferencial entre la DS, la EA y la DFTvc.



IV. Segundo estudio

Una tarea de dibujo breve como herramienta para el diagnóstico diferencial de la Demencia Semántica.





OBJETIVOS

1. Desarrollar una herramienta diagnóstica estandarizada breve, basada en una tarea de dibujo para evaluar el conocimiento semántico.
2. Comprobar la utilidad de dicha herramienta para el diagnóstico diferencial en la DS.



PACIENTES Y MÉTODOS

Población de estudio

La muestra estaba compuesta por 72 pacientes (21 DS, 32 EA y 19 DFTvc), reclutados de la Unidad de Deterioro Cognitivo del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Los 21 pacientes con DS fueron diagnosticados según los criterios de Neary et al., 1998 (42,9% mujeres, edad media al diagnóstico de 71,24; DE=9,44; rango 50-82 años). Se reclutó también un grupo de 32 pacientes con diagnóstico compatible con EA según los criterios de McKhann et al., 2011 (71,9% mujeres; edad media al diagnóstico 67,81; DE=6,15; rango 53-80 años). Todos los pacientes presentaban afectación típica de la memoria episódica y biomarcadores de EA. Se contó además con 19 pacientes con DFTvc (21,1% mujeres; edad media al diagnóstico 72,68; DE=7,32; rango 55-87 años) que cumplían los criterios propuestos por Rascovsky et al., 2011). Aquellos pacientes en los que no se objetivó evidencia de progresión clínica fueron excluidos para evitar posibles casos de “fenocopias”. Finalmente, la muestra se completó con un grupo control formado 74 voluntarios sanos de la misma edad extraídos al azar de la misma comunidad (59,5% mujeres; edad media 70,35; DE=8,22; rango 55-94 años). Se siguieron los mismos criterios de inclusión y exclusión que para el Estudio I.

Métodos

Todos los pacientes fueron sometidos a una evaluación neuropsicológica completa que cubría las áreas cognitivas de: memoria, lenguaje, praxia constructiva, atención y funciones ejecutivas y percepción. Los test cognitivos administrados fueron los mismos que los descritos en el apartado de Métodos I. La exploración neuropsicológica se completó con una tarea que evaluaba el conocimiento semántico a través de la realización de dibujos.

La tarea consistía en la realización de 12 dibujos de 4 categorías semánticas, dos categorías de seres vivos o cosas naturales (animales, frutas) y dos categorías de artefactos o cosas hechas por el hombre (vehículos y objetos). La selección de los

ítems se realizó en base a la Batería de Memoria Semántica de Cambridge (Adlam et al., 2010). Cada categoría constaba de 3 ítems con distinta edad de adquisición y familiaridad, un ítem con una edad de adquisición más temprana, otro intermedia y otro con una edad de adquisición más tardía. En la Anexo 6 aparecen los ítems con su edad de adquisición y familiaridad (Tomado de Batería Cambridge de Memoria Semántica).

Los dibujos se realizaron a la orden verbal, sin límite de tiempo y sin ningún tipo de referencias visuales. Solo era necesario un papel y un lápiz. A continuación, figuran las categorías y los ítems a dibujar:

- Animales: perro, pato, tortuga.
- Frutas: plátano, pera, fresa.
- Vehículos: avión, moto, tren.
- Objetos: peine, tijeras, sobre.

Sistema de puntuación

Para calcular la puntuación de cada uno de los dibujos se emplearon los dibujos de 74 voluntarios sanos. Se les pidió que dibujaran estos mismos 12 ítems con las mismas instrucciones y después dos calificadoras independientes (AP, MG) analizaron y establecieron una lista de todas las características presentes para cada ítem. Estas características reflejan los atributos que la mayoría de los sujetos controles incluyen en sus dibujos, independientemente de la habilidad pictórica u otras variables que pueden variar de un individuo a otro. Las características presentes en más del 75% de los dibujos de los sujetos controles se incluyeron en el sistema de puntuación final. Hay que tener en cuenta que la puntuación máxima posible para cada elemento varía en función del número de características producidas en los dibujos de los controles (ejemplo: el dibujo de un pato debe constar de 6 características, mientras que el dibujo de la fresa sólo de 3). Los dibujos de todos los pacientes fueron evaluados de acuerdo con estas características que sirvieron como gold standar (Anexo 7).

Los ítems de cada categoría que mayor poder discriminativo alcanzaron fueron aquellos que compusieron la tarea de dibujo breve o “Brief drawing task”



Análisis estadístico

Para el análisis de los datos se utilizó el paquete estadístico (SPSS 10.0.1), aplicando pruebas paramétricas y no paramétricas de acuerdo con la distribución de los datos. En el análisis univariado, se analizaron las diferencias entre grupos en las variables demográficas y neuropsicológicas mediante análisis de varianza (ANOVA) y contrastes post hoc. Se realizó un análisis de curvas ROC para evaluar el poder discriminativo de la tarea de dibujo. El coeficiente de Spearman se utilizó para evaluar las correlaciones entre las principales pruebas neuropsicológicas. Se construyeron modelos de regresión binaria logística para ajustar por las principales covariables. Aquellas variables que fueron estadísticamente significativas en el análisis univariado se incluyeron en los modelos. El acuerdo entre calificadores fue evaluado a través de la correlación de Pearson y Kappa de Cohen.



RESULTADOS

Demográficos

En la **Tabla 11** se resumen los datos demográficos y las principales puntuaciones de las pruebas neuropsicológicas que están relacionadas con la tarea de dibujo: BNT, fluencia verbal categorial (animales), subtest de localización de números del VOSP y copia Figura Compleja de Rey.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en las variables edad, duración de la enfermedad, fluencia verbal categorial y puntuación en el test de la copia de la Figura Compleja de Rey. Sin embargo, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos diagnósticos en el BNT y la tarea visoespacial (localización de números del VOSP). Los pacientes con DS obtuvieron puntuaciones más bajas en el BNT; se encontraron diferencias estadísticamente significativas con pacientes con EA ($p=0,000001$) y con DFTvc ($p=0,001$). En el subtest de localización de números del VOSP (función visoespacial y visuoperceptual), el grupo de EA rindió peor en comparación con el grupo de DS ($p=0,003$) pero no con el grupo de DFTvc.

**Tabla 11***Datos demográficos y puntuaciones de los principales test relacionados con el lenguaje*

	DS	EA	DFTvc	Efecto grupo	DS vs EA	DS vs DFTvc	EA vs DFTvc
Edad media (años)±DE	71,24 (9,44)	67,81 (6,15)	72,68 (7,32)	0,066	0,245	0,817	0,075
Media duración de la enfermedad (meses) ±DE	43,71 (21,81)	44,94 (23,20)	42,17 (24,58)	0,920	0,981	0,976	0,913
Media BNT (x60) ±DE	29,00 (9,97)	46,63 (9,21)	40,11 (8,78)	0,000002	0,000001	0,001	0,396
Media fluencia categorial ±DE	7,48 (3,40)	10,28 (5,41)	8,37 (4,03)	0,080	0,080	0,810	0,321
Media Localización números VOSP±DE	8,64 (2,30)	5,48 (2,92)	6,76 (3,23)	0,005	0,003	0,178	0,313
Media Figura Compleja de Rey ±DE	29,00 (7,38)	25,90 (9,32)	21,41 (11,67)	0,070	0,553	0,057	0,307

DS: Demencia Semántica; EA: Enfermedad de Alzheimer; DFTvc: Demencia Frontotemporal variante conductual; BNT: test de denominación de Boston; DE: desviación estándar; En negrita $p < 0,05$

Análisis cuantitativo

Ítems de cada categoría que aportan mayor poder discriminativo

La **Tabla 12** muestra la significación estadística de cada ítem en la comparación DS vs EA y DFTvc empleando test no paramétricos (Mann-Whitney). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los ítems “tortuga” ($p=0,010$), “plátano” ($p=0,024$), “fresa” ($p=0,001$), “tren” ($p=0,000107$) y “sobre” ($p=0,001$). Cuando se compararon las características dibujadas por los pacientes con DS y EA, todos los ítems anteriores mantuvieron la significación estadística, excepto el ítem “plátano”, y,

además el ítem “pera” ganó significación ($p=0,037$). En la comparativa DS vs DFTvc, perdió significación el ítem “sobre”, y el resto la mantuvo.

Por tanto, los ítems “tortuga”, “fresa”, “tren” y “sobre”, fueron los ítems de cada categoría que poseyeron el mayor poder de discriminación entre grupos. Estos cuatro ítems son además aquellos considerados de menor familiaridad y mayor edad de adquisición por lo que fueron seleccionados para la tarea de dibujo breve o Brief drawing task.

La Brief drawing task es una propuesta de tarea cognitiva estandarizada que permite evaluar el conocimiento semántico. Consiste en dibujar una “tortuga”, una “fresa”, un “tren” y un “sobre”, sin ninguna referencia visual, solo empleando un lápiz y un papel.

Tabla 12

Medianas, rangos y valor p entre grupos de los ítems de cada categoría

Ítems	DS	EA+DFTvc	EA	DFTvc	Valor p	Valor p	Valor p
	Mediana (rango)	Mediana (rango)	Mediana (rango)	Mediana (rango)	DS vs EA+DFTvc	DS vs EA	DS vs DFTvc
Perro	4 (0-6)	5 (0-6)	5 (0-6)	5 (0-6)	0,592	0,751	0,503
Pato	4 (0-6)	4 (0-6)	4 (0-6)	5 (0-6)	0,171	0,386	0,099
Tortuga	2 (0-4)	3 (0-5)	3 (1-5)	2 (1-3)	0,010	0,038	0,014
Plátano	1 (0-3)	2 (0-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	0,024	0,059	0,044
Pera	1 (0-2)	2 (0-2)	2 (0-2)	2 (0-2)	0,088	0,037	0,573
Fresa	1 (0-3)	3 (0-3)	2 (0-3)	3 (1-3)	0,001	0,002	0,007
Avión	3 (0-5)	3 (0-5)	3 (0-5)	4 (0-5)	0,536	0,968	0,172
Moto	4 (2-4)	4 (0-4)	4 (1-4)	4 (0-4)	0,309	0,387	0,405
Tren	1 (0-3)	3 (0-3)	3 (1-3)	3 (0-3)	0,000107	0,00027	0,006
Peine	2 (0-2)	2 (0-2)	2 (1-2)	2 (0-2)	0,399	0,315	0,851
Tijeras	2 (0-4)	3 (0-4)	3 (0-4)	2 (0-4)	0,758	0,820	0,313
Sobre	2 (0-2)	2 (0-2)	2 (1-2)	2 (0-2)	0,001	0,001	0,145

DS: Demencia Semántica; EA: Enfermedad de Alzheimer; DFTvc: Demencia frontotemporal variante conductual. EA+ DFTvc= conjunto de pacientes de EA y DFTvc. En negrita $p<0,05$

La Brief drawing task como herramienta diagnóstica en la DS

A continuación, evaluamos la fiabilidad de la tarea y su esquema de puntuación entre dos calificadoras (AP y MG). El acuerdo entre calificadores ($r=0,98$; $p<0,001$) y el Kappa de Cohen=0,72 fueron altos.

Se utilizó el análisis de curvas ROC para testar la utilidad de la Brief drawing task como herramienta diagnóstica en la DS. Se obtuvo un área bajo la curva (AUC) de 0,839 (95% CI=0,720-0,958, $p=0,000007$) (**Figura 9**)

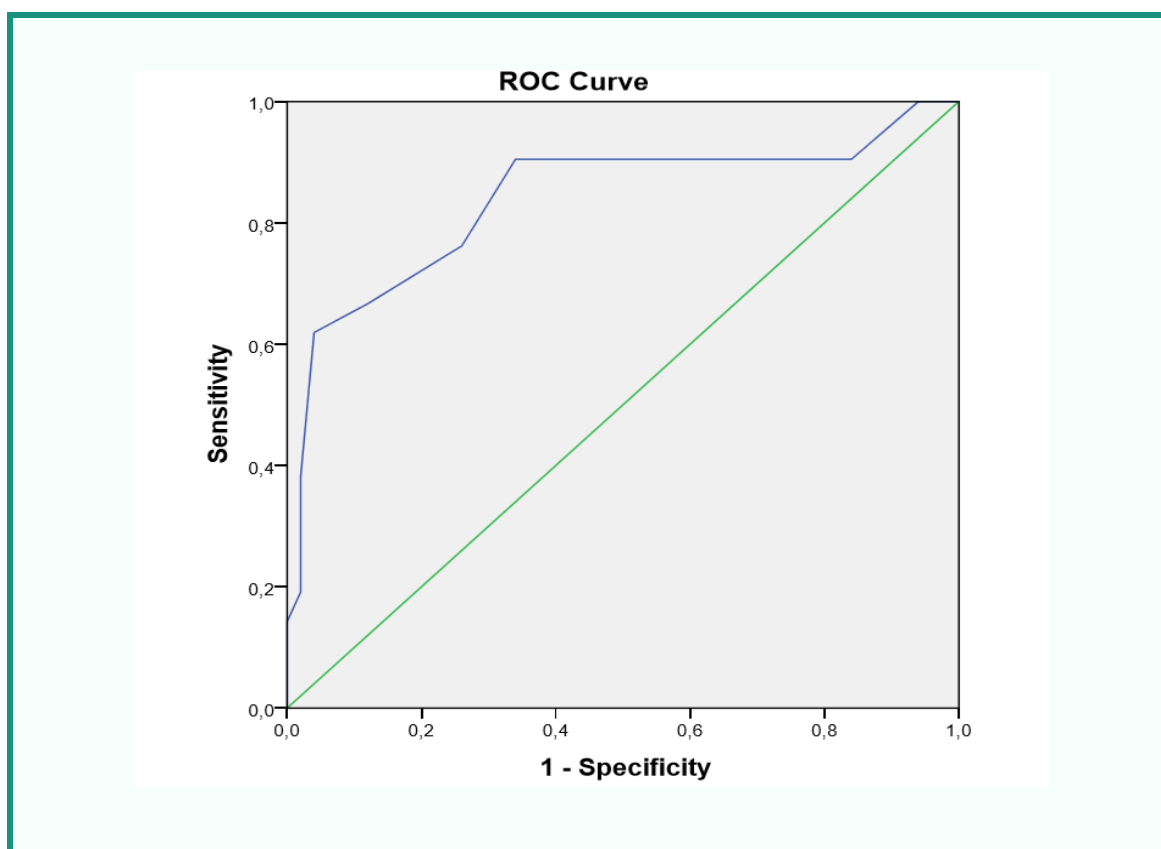


Figura 9. Curva ROC de la “Brief drawing test” para discriminar Demencia Semántica vs Enfermedad de Alzheimer + Demencia frontotemporal variante conductual

Se calculó también el AUC de aquellos test cuyo potencial discriminativo fue estadísticamente significativo en el análisis univariante. BNT demostró un AUC similar a la Brief drawing task (AUC=0,844, 95% CI=0,737-0,951) y el subtest localización de números del VOSP mostró un AUC=0,754 (95% CI=0,613-0,896, $p=0,004$). Por tanto, se puede decir que la Brief drawing task y BNT presentaron AUC comparables.

La Brief drawing task tuvo una sensibilidad del 90,48% (IC 95%=69,62%-98,83%) y una especificidad del 66,00% (IC 95%=51,23% - 78,79%) para diferenciar la DS frente

a la EA y la DFTvc con un punto de corte de 9 sobre 13. Los valores predictivos positivos y negativos fueron del 52,78% y 94,29%, respectivamente. La Brief drawing task tuvo una sensibilidad del 90,48% (IC 95%=69,62%-98,83% y una especificidad del 100,00% (IC 95%=95,14%-100,00%) para la diferenciación entre la DS y los voluntarios sanos. Los valores predictivos positivos y negativos fueron del 100% y 97,37%, respectivamente.

Las puntuaciones del BNT se correlacionaron positivamente con las de la Brief drawing task ($r=0,44$, $p=0,0001$). La fluencia verbal categorial (animales) también mostró una correlación positiva con la Brief drawing task ($r=0,30$; $p=0,010$). Sin embargo, el subtest de localización de números del VOSP y la prueba de la copia de la Figura Compleja de Rey no se correlacionaron significativamente con dicha tarea ($r=-0,06$; $p=0,63$ y $r=-0,06$; $p=0,65$ respectivamente).

En la **Tabla 13** se muestra el análisis de regresión logística. Todas las variables que resultaron significativas en el modelo univariante fueron seleccionadas para entrar en el modelo de regresión logística binaria, a excepción del BNT, para evitar colinealidad. Tras ajustar por edad, sexo, meses de evolución y escolaridad, la Brief drawing task y el subtest de localización de números del VOSP predijeron el diagnóstico de DS frente a EA y DFTvc de forma estadísticamente significativa ($p=0,003$ y $0,016$ respectivamente).

Tabla 13

Análisis de regresión logística binaria para el diagnóstico de DS

Variables	DS vs EA+DFTvc O.R.	DS vs EA +DFTvc 95% CI	DS vs EA+DFTvc Valor p	DS vs EA O.R.	DS vs EA 95% CI	DS vs EA Valor p	DS vs DFTvc O.R.	DS vs DFTvc 95% CI	DS vs DFTvc Valor p
Sexo	2,253	0,260-19,51	0,461	1,428	0,043-47,705	0,842	0,047	0,002-0,908	0,047
Edad	1,013	0,896-1,144	0,842	0,952	0,804-2,061	0,227	1,001	0,845-1,185	0,993
Duración (meses)	1,002	0,967-1,040	0,988	1,030	0,976-1,088	0,283	0,975	0,916-1,038	0,432
Educación	1,180	0,333-4,176	0,797	0,669	0,085-5,273	0,703	0,526	0,097-2,843	0,456
Fluencia categorial	0,926	0,721-1,189	0,545	1,318	0,842-2,061	0,227	1,042	0,708-1,535	0,833
Localización de números VOSP	1,671	1,100-2,537	0,016	0,475	0,253-0,889	0,20	0,727	0,423-1,248	0,248
Brief drawing task	0,488	0,305-0,781	0,003	2,159	1,053-4,426	0,036	2,258	1,163-4,383	0,016

DS: Demencia Semántica; EA: Enfermedad de Alzheimer; DFTvc: Demencia frontotemporal variante conductual. EA+ DFTvc= conjunto de pacientes de EA y DFTvc. En negrita p<0,05



Análisis cualitativo de los dibujos

Análisis de los dibujos de los pacientes con DS

Los dibujos de los animales tendieron a estar compuestos invariablemente por las mismas características: un cuerpo, bien sea cuadrado o circular, una cabeza y patas (generalmente cuatro). En apariencia todos los animales eran muy similares y no mostraron las características distintivas de cada uno de ellos (por ejemplo, los patos no tenían plumas, ni pico y no eran palmípedos o las tortugas no tenían caparazón). En cinco casos, se observaron intrusiones, añadiendo elementos no característicos de estos animales, por ejemplo, 4 patas en el pato o una tortuga con cuerpo de perro y sin caparazón. El añadido de estas intrusiones dio lugar a dibujos más prototípicos (**Figura 10**). En un caso, un paciente produjo un dibujo que podía ser reconocido como un elemento distinto a los que se le había pedido que produjera. Se trataba de un error semántico, dibujando un cocodrilo en vez de una tortuga.

En la categoría "frutas", los dibujos tendieron a poseer formas redondeadas o alargadas, sin las características distintivas que diferencian unas frutas de otras. En muchos casos los dibujos de las tres frutas eran muy similares, sin embargo, en esta categoría no se observaron intrusiones.

En la categoría "vehículos", en algunos casos los dibujos se representaron con forma de caja alargada con ruedas, mientras que en otros casos se observó la misma forma que dibujaban como cuerpo de los animales con unas ruedas añadidas. La pérdida de las características distintivas de los ítems también fue evidente y era difícil encontrar aviones con alas o trenes con vagones. Además, se observaron algunas intromisiones, como 4 ruedas en una moto o patas en aviones y trenes.

En el dominio "objetos", las representaciones fueron más simples y difirieron más entre sí. Los dibujos tendieron a ser alargados (especialmente el peine y el sobre), mientras que las tijeras se dibujaron en muchos casos como dos líneas cruzadas. No se observaron elementos intrusivos en esta categoría.

Además, es importante tener en cuenta que varios de los pacientes con DS se negaron a dibujar algunos ítems. La categoría "animales" fue aquella en la que más reticencias pusieron para dibujar, concretamente un 23,80% de los pacientes se negaron a dibujar uno, dos o los tres animales requeridos porque no sabían lo que

significaba esa palabra. El ítem "tortuga" fue el que la mayoría de los pacientes dejaron en blanco, expresando muchos de ellos "eso no sé lo que es".

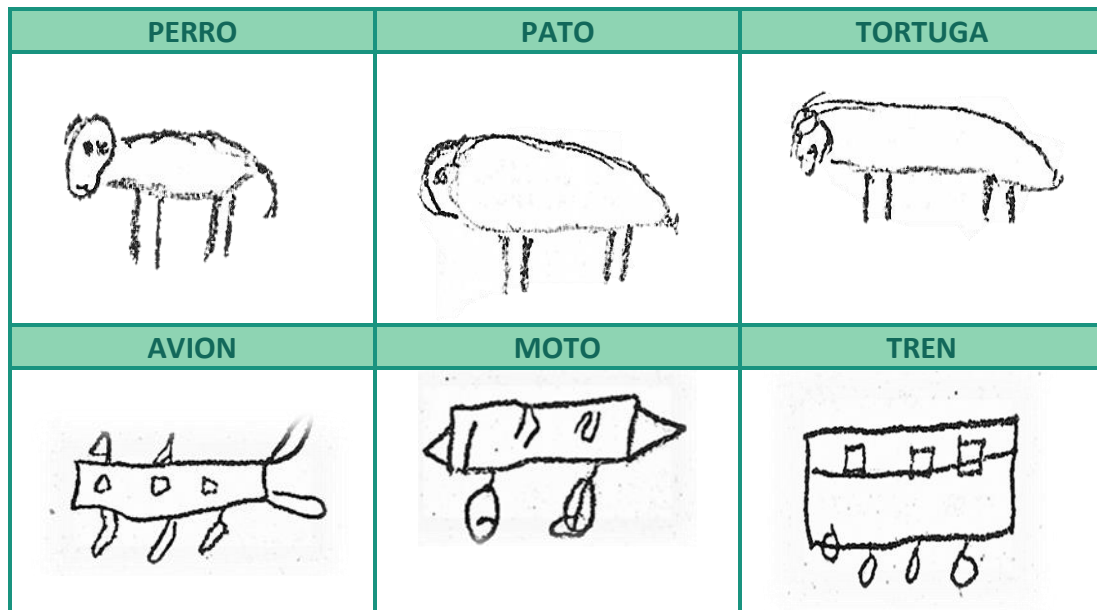


Figura 10. Ejemplos de dibujos de pacientes con Demencia Semántica



Análisis cualitativo de los dibujos de los pacientes con EA

En alrededor del 90%, los pacientes con EA realizaron representaciones esquemáticas, pero compuestas por la mayor parte de los rasgos esenciales que nos permiten diferenciar y reconocer lo que son (tortugas con caparazón, patos con pico y dos patas, aviones con cola y alas, trenes con máquina y vagones o manchas en el plátano). En sus dibujos no se observaron las formas prototípicas redondeadas y cuadradas que apreciábamos en los pacientes con DS. Tampoco se objetivaron elementos intrusivos. En el 10% restante, los dibujos de la categoría “animal” fueron difícilmente reconocibles, lo que no ocurrió en el resto de las categorías donde el número de características correctas fue mayor. Por último, es interesante señalar que sólo una paciente se negó a dibujar algunos de los dibujos (animales y vehículos), aludiendo a sus pobres habilidades pictóricas (**Figura 11**).

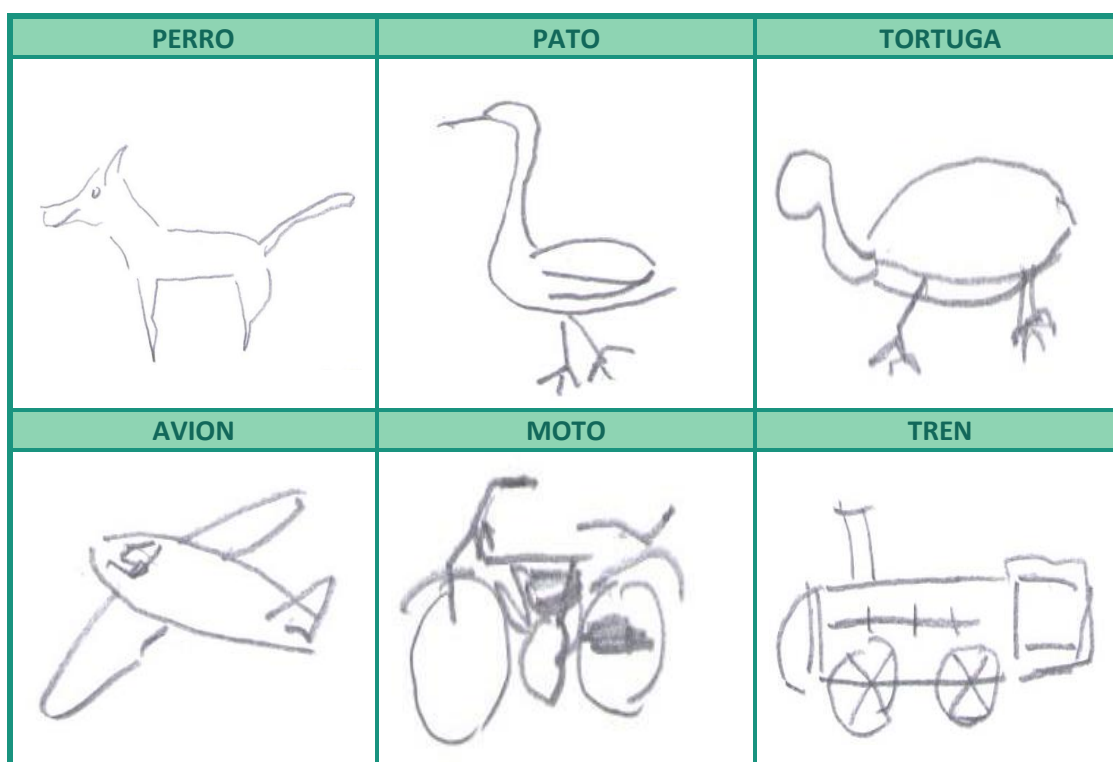


Figura 11. Ejemplos de dibujos de pacientes con Enfermedad de Alzheimer

Análisis cualitativo de los dibujos de los pacientes con DFTvc

Aproximadamente la mitad de los dibujos incluyeron la mayor parte de las características necesarias y distintivas en todas las categorías y podría decirse que sus dibujos eran comparables a los de los controles. De la otra mitad, 5 pacientes (27.7%) realizaron dibujos reconocibles siendo la categoría “animal” en la que mayores características se omitían y la categoría “objetos” en la que más características correctas del esquema de puntuación se incluían. Por otro lado, se observaron algunos elementos intrusivos como una tortuga con forma de perro, un pato con 4 patas y una tortuga con muchas patas. En el 22,2% restante, los dibujos tendían a ser muy primitivos, y el objeto a dibujar no era reconocible, siendo los dominios de cosas hechas por el hombre (vehículos y objetos) los que incluían un mayor número de características del esquema de puntuación y eran más identificables. (**Figura 12**).

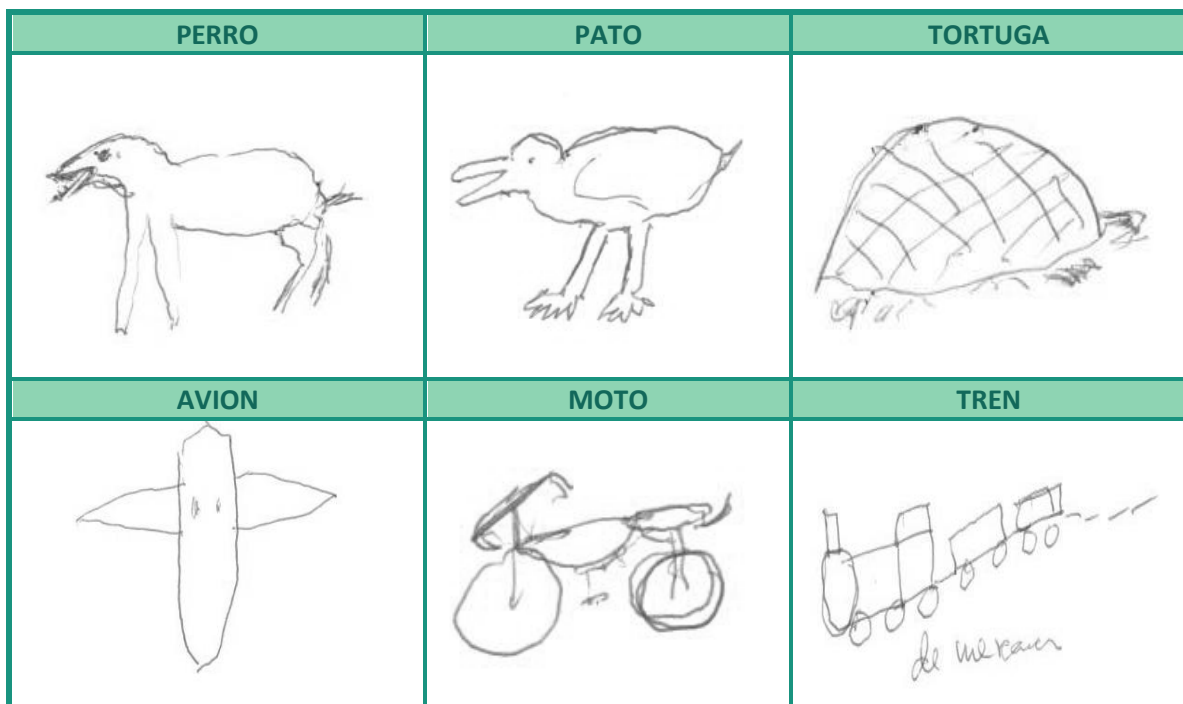


Figura 12. Ejemplos de dibujos de pacientes con Demencia frontotemporal variante conductual

Comparativa de los dibujos de los tres grupos

En la **Figura 13** se muestra una comparativa de los dibujos realizados en la Brief drawing task por los pacientes con DS, EA y DFTvc. En los dibujos de los pacientes con DS se observó una pérdida de características distintivas (fresa sin rabito ni pepitas, tren sin ruedas, sobre sin solapa), mientras los dibujos de los pacientes con EA y DFTvc mostraron gran riqueza con incorporación de la mayor parte de los elementos necesarios. En la **Figura 14** se muestra un ejemplo del desempeño de un control sano de 72 años.

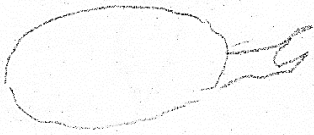
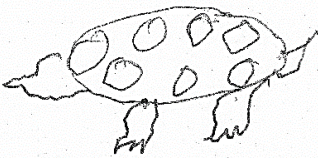
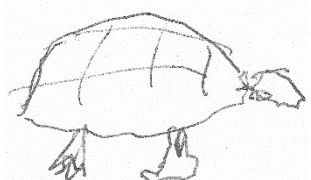




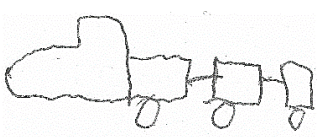
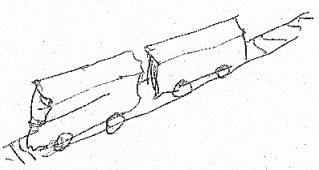

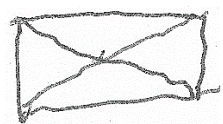
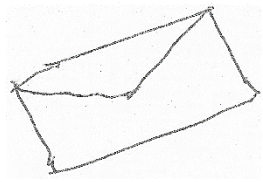
DS	EA	DFTvc
TORTUGA		
		
FRESA		
		
TREN		
		
SOBRE		
		

Figura 13. Comparativa de los dibujos de los tres grupos de pacientes

DS: Demencia Semántica; EA: Enfermedad de Alzheimer; DFTvc: Demencia Frontotemporal variante conductual

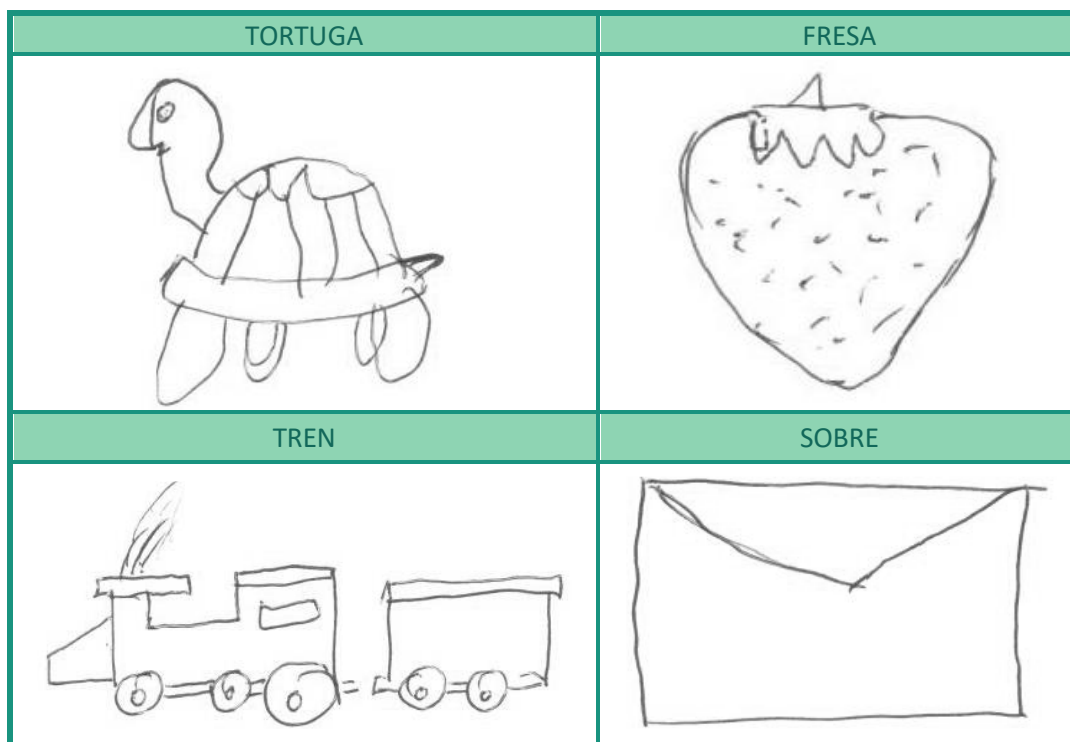


Figura 14. Ejemplo del rendimiento de un control cognitivamente sano de 72 años en la Brief drawing task



DISCUSIÓN

Actualmente, la evaluación de la memoria semántica se realiza mediante la administración de baterías largas o test que emplean el lenguaje como medio para su evaluación. Las tareas de dibujo se han empleado de forma esporádica, sin embargo, no existen test basados en el dibujo estandarizados, y su administración muchas veces depende de la motivación y curiosidad del clínico. La Brief drawing task, una sencilla tarea consistente en dibujar 4 ítems sin referencias visuales, permite estimar el conocimiento semántico de una forma alternativa a las pruebas dependientes del lenguaje verbal y podría ser una buena herramienta para el diagnóstico diferencial de la DS.

Tradicionalmente, el BNT ha sido la herramienta fundamental para evaluar la DS, sin embargo, cuenta con varias limitaciones: 1) existe una fuerte correlación entre el BNT y la educación. Las investigaciones muestran que los adultos mayores sanos con un alto nivel educativo tienden a obtener puntuaciones más altas, alcanzando el techo (Welch et al., 1996; Hawkins & Bender, 2002; Zec, Markwell, Burkett, & Larsen, 2005). 2) BNT está altamente influido por el contexto cultural. Algunas imágenes son muy poco frecuentes, incluso desconocidas fuera de los EE.UU., por ejemplo, el castor. Esas diferencias culturales hacen que algunas imágenes sean más familiares y frecuentes en algunas áreas del mundo, y muy raras en otras. 3) Las imágenes son a veces difíciles de reconocer debido a defectos visuoperceptuales. Además, la administración del BNT requiere materiales específicos, es una tarea larga, especialmente en pacientes con problemas de denominación y muchas veces causa gran frustración a los pacientes. A esto hay que añadir que bajas puntuaciones en el BNT no siempre significan alteraciones en el conocimiento semántico sino simplemente anomia. Así, por ejemplo, los pacientes con afasia logopénica suelen puntuar también bajo en esta prueba.

Cohn en 2012 reportaba que el dibujo estaba relacionado con el lenguaje y acceso a la información léxica. Cuando tenemos que dibujar por ejemplo un tren, precisamos cierto conocimiento de qué es y cómo es un tren, para poder dibujarlo correctamente, y toda esta información forma parte del conocimiento semántico. Sin



embargo, podríamos pensar que dibujar un tren depende más de nuestras capacidades visoespaciales, visoperceptivas y práxicas, que de nuestro conocimiento semántico, pero, paremos a pensar un momento, ¿qué elementos incluirías si tienes que dibujar un tren? Independientemente de nuestras habilidades pictóricas, y nuestras mejores o peores capacidades visoespaciales, visoperceptivas y práxicas, el dibujo del tren estaría compuesto por un rectángulo alargado, una locomotora y/o vagones y ruedas. Estas serían los elementos comunes que la mayor parte de las personas dibujarían de un tren. Por tanto, la técnica del dibujo permite obtener información del conocimiento semántico, sin necesidad de emplear el lenguaje hablado, muy frecuentemente alterado en las demencias.

En nuestro estudio, el número total de características que los pacientes incluían en sus dibujos no estaba correlacionado con la capacidad visoespacial ni visoperceptiva, medida a través de la tarea de localización de números del VOSP, ni tampoco estaba correlacionado con la tarea que evaluaba praxia constructiva (copia de la Figura Compleja de Rey). Sin embargo, el número total de características incluidas en los dibujos correlacionaba positivamente con las pruebas que evaluaban conocimiento semántico a través del lenguaje (BNT y fluencia verbal categorial). Los pacientes con peores puntuaciones en el BNT y fluencias verbales categoriales más bajas eran aquellos que incluían menos detalles en sus dibujos. Teniendo en cuenta estos resultados, se puede afirmar que la Brief drawing task mide aquello para lo que fue diseñada, esto es, evaluar el conocimiento semántico. Esto concuerda con los resultados obtenidos por Bozeat et al., 2003. Este grupo encontró correlaciones significativas entre el desempeño en la tarea del dibujo, la denominación de objetos y el test de emparejamiento palabra-imagen, señalando que todas estas deficiencias se debían al daño selectivo del conocimiento conceptual central.

En nuestro análisis multivariante, la Brief drawing task y el subtest de localización de números del VOSP predijeron el diagnóstico de DS. Los pacientes con EA obtuvieron una puntuación significativamente peor en el subtest de localización de números del VOSP que los grupos de DS y DFTvc. La regresión logística confirmó además que la Brief drawing task podría ser una buena predictora del diagnóstico de la DS, independientemente del subtest de localización de números del VOSP y ajustando por todas las covariables (edad, sexo, escolaridad, meses de evolución). Los pacientes

con DS obtuvieron una puntuación significativamente peor que los otros dos grupos en esta tarea.

La Brief drawing task pretende ser una herramienta para el diagnóstico diferencial de la DS frente al resto de demencias, principalmente la EA y DFTvc. Una puntuación baja en nuestra tarea refleja la falta de características esenciales dibujadas por los pacientes con DS, esto es, la pérdida de conocimiento semántico. Los dibujos de los pacientes con EA y DFTvc se componían de un número significativamente mayor de características, tenían más detalles y a veces eran muy similares a los dibujos de los voluntarios sanos. Los grupos de EA y DFTvc no difirieron estadísticamente en el número de características incluidas en sus dibujos. Bozeat et al. en 2003 ya observaron esta pérdida de conocimiento semántico a través del análisis de dibujos en 6 pacientes con DS, sin embargo, los pacientes fueron comparados sólo con un grupo de control sano. Los dibujos de los pacientes con DS también se caracterizaron por la pérdida de rasgos distintivos, intrusiones y una tendencia al prototipo, pero el procedimiento de evaluación fue distinto al nuestro. En su estudio se pidió a los pacientes que dibujaran un objeto con el modelo presente; posteriormente, se les pidió que dibujaran el mismo objeto inmediatamente después de retirar el modelo. Finalmente, después de un intervalo de tiempo, se les pidió que dibujaran el mismo objeto, ahora ya de memoria. En contraste, en nuestro estudio, no proporcionamos a los pacientes ninguna referencia visual en ningún momento.

Realizamos curvas ROC para evaluar el poder discriminativo de la prueba, en lo que probablemente sea el escenario clínico más exigente, en el que los especialistas necesitan distinguir entre DS, EA o DFTvc en sus primeros estadios. El valor de $AUC=0,839$, similar a la obtenida con el BNT, nos indica que la Brief drawing task es una buena herramienta para el diagnóstico diferencial.

En base a las curvas ROC se definió un punto de corte de 9. Este valor arrojó una alta sensibilidad y valores predictivos negativos, por lo que la Brief drawing task sería una buena opción como prueba de cribado, especialmente útil en aquellos pacientes con un severo déficit de lenguaje que dificulta la realización del BNT. Nuestra recomendación clínica es que en aquellos pacientes con puntuaciones iguales o inferiores a 9 vale la pena explorar su memoria semántica con pruebas más específicas como el Test de Pirámides y Palmeras o el BNT, para excluir falsos positivos.

La Brief drawing task es una tarea atractiva, rápida, su administración no consume más de 3 minutos, es fácil de administrar y corregir y no necesita materiales específicos. Además, la información que nos ofrece del conocimiento semántico no depende del lenguaje hablado, muchas veces afectado en estos pacientes, lo que, en determinados escenarios, por ejemplo, en el diagnóstico diferencial con otras afasias progresivas primarias, puede ser muy conveniente.

Otra gran ventaja de la Brief drawing task es la valiosa información cualitativa que proporciona. Si se analizan pormenorizadamente cada uno de los dibujos de los pacientes podemos obtener pistas sobre su diagnóstico. Los dibujos de los pacientes con DS tienen algunas características específicas que nos permiten diferenciarlos del resto y que dan muestra del gran deterioro conceptual que han sufrido. La pérdida de conocimiento semántico objetivada en los pacientes con DS se reflejó en varios aspectos de sus dibujos. Uno de ellos fue la pérdida de los rasgos distintivos que permiten diferenciar a los seres y objetos entre sí. Por ejemplo, no dibujaban un caparazón a la tortuga, o las ruedas a un tren. Además, cometían intrusiones (incluir elementos no propios de ese ítem), como dibujar 4 patas a un pato, por ejemplo. Otro rasgo característico de sus dibujos es la tendencia al prototipo. En la categoría animales los dibujos de los pacientes con DS tienden al prototipo perro y dibujan patos y tortugas con cabeza, cuerpo, 4 patas y cola; en la categoría vehículos, las motos, aviones y trenes son dibujados casi idénticos, todos ellos similares a un coche. Bozeat et al., 2000; Funnell, 1995; Lambon Ralph et al., 1997, ya señalaron la relevancia de la variable familiaridad en el conocimiento conceptual de la DS. Finalmente, y no menos importante ya que muestra la profunda degradación de los conceptos, son las respuestas "No sé qué es eso", "Nunca he oído eso" que muestran los pacientes con DS cuando se les pide que dibujen determinados ítems.

A modo de resumen, los principales aspectos que caracterizaron a los pacientes con DS durante la administración de la Brief drawing task fueron: 1) respuestas "No sé qué es esto", "me suena, pero no sé", "Nunca lo he oído"; 2) pérdida de propiedades distintivas; 3) intrusiones y 4) tendencia al prototipo.

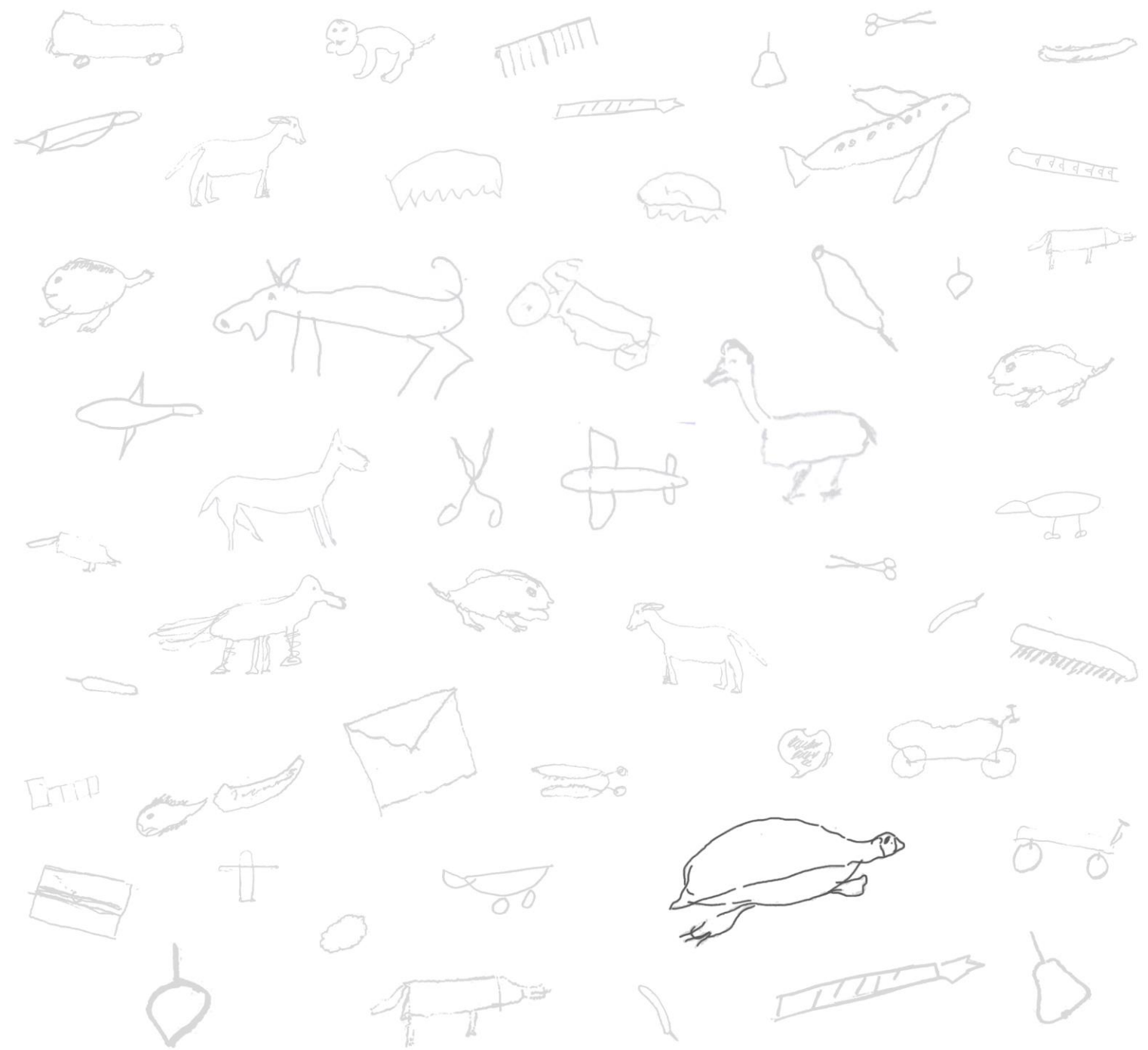
El deterioro del conocimiento conceptual observado cuando se administró la tarea en nuestros pacientes siguió patrones similares a los descritos por otros autores: 1) los pacientes obtuvieron mejores resultados con ítems más frecuentes o familiares



que con ítems menos frecuentes o familiares (Funnell, 1995; Lambon Ralph et al., 1998; Warrington, 1975). En nuestra muestra, el ítem más informativo para cada categoría fue el de menor grado de familiaridad. 2) Los pacientes a menudo poseían un conocimiento modesto de los artículos más prototípicos y sus propiedades; sin embargo, su conocimiento de los artículos menos prototípicos estaba más deteriorado (por ejemplo, los pacientes con DS dibujaban tortugas con cuerpos de perro o trenes con formas de coche) (Rogers, Lambon Ralph, Hodges, & Patterson, 2004; Woollams, Cooper-Pye, Hodges, & Patterson, 2008).

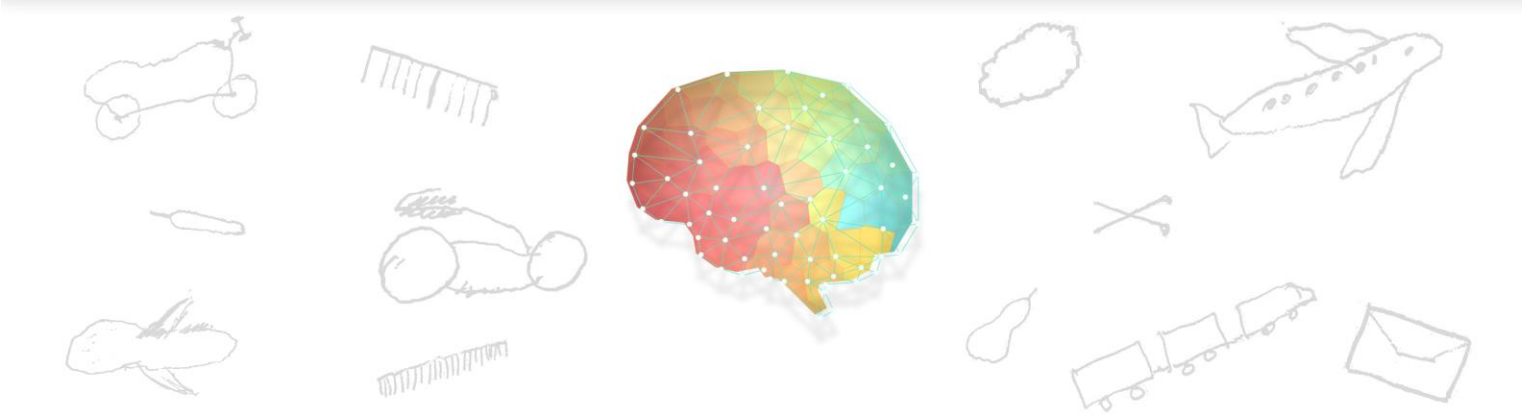
Como potenciales limitaciones que podrían interferir en la interpretación de los resultados de nuestra tarea destacarían las diferentes habilidades pictóricas premórbidas, la motivación para dibujar e incluso rasgos de personalidad, como por ejemplo personalidades obsesivas y perfeccionistas frente a personalidades pasivas que dibujan rápidamente y sin detalles.

Nuestro estudio sugiere la utilidad potencial de una tarea de dibujo muy simple y rápida como prueba de cribado para el conocimiento semántico. Con el fin de validarla como una herramienta clínica, se pretende llevar a cabo estudios adicionales para replicar nuestros hallazgos y puntos de corte en muestras independientes de pacientes y controles que nos permitan establecer la variabilidad entre centros y la robustez de la prueba.



V. Tercer estudio

Adquisición y pérdida de conceptos en niños y en pacientes con Demencia Semántica a través del análisis de dibujos.





OBJETIVO

1. Analizar los patrones de adquisición y pérdida del conocimiento semántico en una muestra de niños de entre 3-8 años y un grupo de pacientes con DS a través del análisis de dibujos.

PACIENTES Y MÉTODOS

Población de estudio

Se seleccionaron 21 pacientes con DS (42,9% mujeres) diagnosticados en la Unidad de Deterioro Cognitivo del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander. Todos los pacientes cumplieron con los criterios diagnósticos de Neary et al., 1998, mostraron atrofia del lóbulo temporal anterior en la RM, PET-PIB negativo y PET-FDG compatible con DS. Los diagnósticos fueron establecidos por un comité clínico formado por tres neurólogos (PSJ, ERR y CL) y una neuropsicóloga (AP). Todos los pacientes fueron evaluados por un equipo multidisciplinario para excluir otras etiologías neurológicas o psiquiátricas. Incluimos a 104 niños (49,1% mujeres) de entre 40 y 96 meses (media = 61,67 meses, DE = 14,52) de tres centros de educación infantil y primaria. Finalmente, se reclutó a 34 participantes sanos de ambos sexos, con edades comprendidas entre los 23 y los 50 años (media = 30,8; DE = 5,95).

Métodos

Los pacientes con DS fueron sometidos a una evaluación neuropsicológica completa que cubría las principales áreas cognitivas (batería descrita en Métodos I). De todas las pruebas se tomó la tarea de fluencia verbal categorial (número de animales en un minuto) como medida de conocimiento semántico y marcador de la progresión de la enfermedad. Además, realizaron una tarea para la evaluación del conocimiento semántico que consistía en la realización de 12 dibujos de 4 categorías diferentes con distinta edad de adquisición y familiaridad (tarea descrita en Métodos II).

Los niños dibujaron los 12 dibujos con las mismas instrucciones que los pacientes. Mediante una hoja informativa se les explicaba a profesores y padres en qué consistía el estudio y se pedía su colaboración. Los profesores tenían instrucciones claras de cómo realizar la tarea y existía una comunicación abierta con la Unidad de Deterioro Cognitivo por si tuviesen dudas al respecto. En función de la edad de los niños, la realización de los dibujos se hizo en un solo día o en dos. Los niños sólo disponían de lápiz y papel, no existían referencias visuales que ayudasen a la



elaboración de los dibujos, y no existía límite de tiempo para llevarlos a cabo. Los dibujos realizados por los niños eran anónimos y sólo se conocía el sexo y la edad registrada en meses. Todos los dibujos se enviaron a la Unidad de Deterioro Cognitivo para su análisis.

Se utilizaron los dibujos de 34 controles sanos para construir un esquema de puntuación. Dos calificadoras independientes (AP, MG) examinaron y elaboraron una lista de todas las características presentes para cada ítem. Estos rasgos reflejaban los atributos que la mayoría de los sujetos sanos incluían en sus dibujos, independientemente de su capacidad pictórica u otras variables que pudieran diferir de un individuo a otro. Todas aquellas características que estaban presentes en más del 80% de los dibujos del grupo control para cada ítem fueron incluidas en el esquema de puntuación final.

Análisis estadístico

Las diferencias entre grupos de las variables demográficas y las mediciones neuropsicológicas se analizaron con un análisis unidireccional de varianza (ANOVA) y contrastes post-hoc con test de Tukey. Se utilizó la tarea de fluencia verbal categorial en los pacientes con DS y la edad medida en meses en los niños para la categorización en terciles. La edad media a la que los niños adquirían al menos el 50% de las características de cada ítem, de acuerdo con nuestro esquema de puntuación, se consideró como concepto adquirido; por otro lado, en pacientes con DS, se consideró que un concepto se perdía cuando el 50% o más de sus características faltaban en el dibujo. Se estimaron las edades medias de adquisición y pérdida de conceptos según el criterio anterior. Para el análisis de los datos se utilizó el software Statistical Packages for Social Sciences (SPSS 10.0.1).

RESULTADOS

Datos descriptivos

La **Tabla 14** muestra las principales características demográficas de los niños y de los pacientes con DS clasificados en terciles según su edad (niños) y la puntuación obtenida en la tarea de fluencia verbal categorial (pacientes con DS).

Tabla 14

Principales características demográficas por terciles

	Niños N=104			DS N=21		
	NÑ1	NÑ2	NÑ3	DS1	DS2	DS3
n	41	33	29	9	5	7
Media (DE)*	46,8 (0,59)	63,2 (0,91)	80,5 (0,99)	4,67 (0,44)	7,60 (0,24)	11,00 (1,17)
% mujeres	53,6	48,4	48,2	44,4	60	28,6

NÑ: Niños; DS: Pacientes con Demencia Semántica

*Edad en meses en niños/ Fluencia categorial en pacientes con DS

Análisis cuantitativo de los dibujos

La **Tabla 15** muestra el sumatorio total y por categorías de las características incorporadas en los dibujos en los tres grupos. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y el grupo de niños y pacientes con DS en cada una de las categorías, así como en el sumatorio total. Por el contrario, en la comparación entre los niños y los pacientes con DS, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el sumatorio total ni tampoco en el sumatorio de las categorías de animales, frutas y vehículos. Sólo se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la categoría de objetos ($p=0,013$); los pacientes con DS incorporaron significativamente más elementos del esquema de puntuación en los ítems tijeras, peine y sobre que los niños.

Tabla 15

Sumatorio total y por categorías de las características incorporadas en los dibujos en los tres grupos

	Controles Media (DE)	NÑ Media (DE)	DS Media (DE)	Efecto grupo Valor p	Controles vs NÑ Valor p	Controles vs DS Valor p	NÑ vs DS Valor p
Animales	16,56 (0,74)	9,82 (4,90)	8,19 (4,17)	<0,001	<0,001	<0,001	0,24
Frutas	7,76 (0,69)	4,57 (2,58)	3,68 (2,16)	<0,001	<0,001	<0,001	0,26
Vehículos	10,69 (0,59)	5,98 (3,50)	5,71 (3,73)	<0,001	<0,001	<0,001	0,93
Objetos	7,00 (0,00)	4,06 (2,02)	5,28 (1,84)	<0,001	<0,001	0,002	0,013
Total	41,38 (3,13)	26,11 (12,76)	24,21 (9,97)	<0,001	<0,001	<0,001	0,76

NÑ: niños; DS: pacientes con Demencia Semántica; DE: desviación estándar

La **Figura 15** muestra el sumatorio del número de rasgos incorporados en los dibujos de los niños en función de la edad medida en meses y de los pacientes con DS en función de la fluencia verbal categorial. Los datos mostraron un patrón inverso en el número de rasgos que los niños y los pacientes con DS incorporaron en sus dibujos. A medida que los niños crecen, dibujan los ítems propuestos con mayor detalle, incluyendo la mayoría de las características necesarias para poder reconocerlo, mientras que los pacientes con DS hacen dibujos con menos detalles e incorporan menos características a medida que su enfermedad progresa (fluencia categorial más baja).

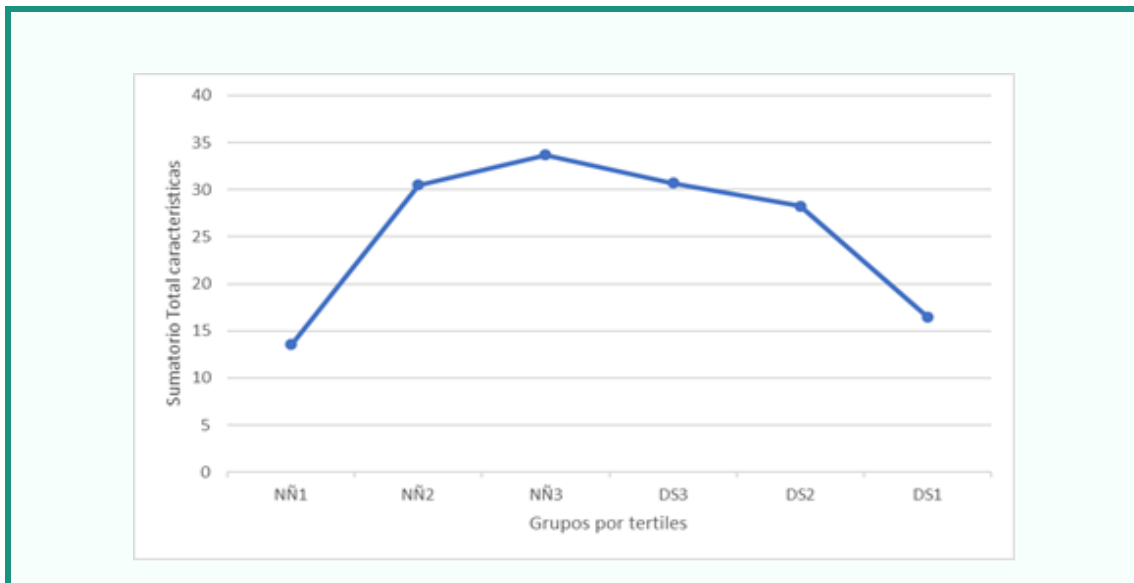


Figura 15. Sumatorio número total de características incorporadas en los dibujos de los niños y pacientes con Demencia Semántica

NÑ1: niños más pequeños (primer tercil; edad media = 46,8 meses); **NÑ2:** niños del segundo tercil (edad media = 63,2 meses); **NÑ3:** niños del tercer tercil (edad media = 80,5 meses); **DS1:** Pacientes con demencia semántica más avanzados (primer tercil; media fluencia categorial = 4,67); **DS2:** segundo tercil de los pacientes con demencia semántica (media fluencia categorial = 7,60); **DS3:** pacientes con demencia semántica menos avanzada (tercer tercil; media fluencia categorial = 11,0)

Este mismo patrón de adquisición y pérdida observado en niños y pacientes con DS también se observó para cada una de las categorías (animales, frutas, vehículos y objetos). (**Figura 16**).



Figura 16. Sumatorio del número de características incorporadas por categorías.

NÑ1: niños más pequeños (primer tercil; edad media = 46,8 meses); **NÑ2:** niños del segundo tercil (edad media = 63,2 meses); **NÑ3:** niños del tercer tercil (edad media = 80,5 meses); **DS1:** Pacientes con demencia semántica más avanzados (primer tercil; media fluencia categorial = 4,67); **DS2:** segundo tercil de los pacientes con demencia semántica (media fluencia categorial = 7,60); **DS3:** pacientes con demencia semántica menos avanzada (tercer tercil; media fluencia categorial = 11,0).

En la **Tabla 16** se muestra el análisis post hoc que compara las medias del sumatorio total de los terciles entre los grupos. Se encontró cierto grado de correspondencia entre los terciles de los niños y los pacientes con DS. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el número de características dibujadas por el grupo de niños más pequeños (NÑ1) y los pacientes más avanzados (DS1). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo NÑ2 y los grupos DS2 y DS3 en el sumatorio de características incorporadas en los dibujos y tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dibujos realizados por los niños más mayores (NÑ3) y los realizados por los pacientes DS2 y DS3.

En el análisis por categoría, la tendencia anterior se repitió (**Tabla 17**). En la categoría animales, NÑ1 y DS1 no difirieron en el número de características incorporadas en sus dibujos. Entre los dibujos producidos por los grupos NÑ2 y DS2 y DS3 no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, los niños mayores (NÑ3) incorporaron en sus dibujos de animales muchas más características que el resto de los grupos, encontrándose diferencias estadísticamente significativas con los tres grupos de pacientes con DS.

En la categoría frutas, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las puntuaciones del grupo NÑ1 y todos los grupos de DS. No se encontraron diferencias entre los dibujos de las frutas producidos por NÑ2 y los de DS2 y DS3. Tampoco se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo NÑ3 con los grupos DS2 y DS3.

En la categoría vehículos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo NÑ1 y los grupos DS1 y DS2. No se hallaron diferencias en el total de características incluidas por NÑ2 y DS2 y DS3. NÑ3 y DS3 produjeron dibujos más completos, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en el número de características incorporadas en sus dibujos.

Finalmente, en la categoría objetos, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los dibujos del grupo NÑ1 con respecto al resto de los grupos. De nuevo, los niños más pequeños (NÑ1) produjeron dibujos más incompletos que carecían de las características más distintivas. Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en el total de características incluidas en la categoría objeto entre los grupos NÑ2, NÑ3, DS1, DS2 y DS3.

Tabla 16

Análisis post hoc de la media de características incorporadas en los dibujos en los niños y en los pacientes con DS por categorías

Sumatorio de número características	Terciles	Terciles	Diferencia de medias (Error estándar)	Significación Valor p
	NÑ1	NÑ2	-18,25 (1,62)	5,93x10⁻¹²
		NÑ3	-25,32 (1,66)	5,93x10⁻¹²
		DS1	-3,42(2,67)	0,795
		DS2	-15,17(3,62)	0,001
		DS3	-17,63(2,83)	1,17x10⁻⁶
	NÑ2	NÑ1	-18,25(1,62)	5,93x10⁻¹²
		NÑ3	-7,066(1,74)	0,001
		DS1	14,83(2,72)	0,000004
		DS2	3,08(3,65)	0,959
		DS3	,619(2,87)	1,00
	NÑ3	NÑ1	25,32(1,66)	5,93x10⁻¹²
		NÑ2	7,06(1,74)	0,001
		DS1	21,90(2,74)	3,58x10⁻¹⁰
		DS2	10,15 (3,67)	0,071
		DS3	7,68(2,90)	0,094

NÑ1: niños más pequeños (primer tercil; edad media = 46,8 meses); **NÑ2:** niños del segundo tercil (edad media = 63,2 meses); **NÑ3:** niños del tercer tercil (edad media = 80,5 meses); **DS1:** Pacientes con demencia semántica más avanzados (primer tercil; media fluencia categorial = 4,67); **DS2:** segundo tercil de los pacientes con demencia semántica (media fluencia categorial = 7,60); **DS3:** pacientes con demencia semántica menos avanzada (tercer tercil; media fluencia categorial = 11,0).

Tabla 17

Análisis post hoc de la media de características incorporadas en los dibujos en los niños y en los pacientes con DS por categorías

	Terciles	Terciles	Diferencia de medias (Error estándar)	Significación Valor p
Sumatorio de número características ANIMALES	NÑ1	NÑ2	-6,53 (0,65)	6,05x10⁻¹²
		NÑ3	-9,83(0,66)	6,05x10⁻¹²
		DS1	-,246(1,03)	1,00
		DS2	-4,82(1,32)	0,005
		DS3	-5,88(1,14)	0,00001
	NÑ2	NÑ1	6,53(0,65)	6,05x10⁻¹²
		NÑ3	-3,29(0,70)	0,0003
		DS1	6,29(1,05)	4,38x10⁻⁶
		DS2	1,71(1,34)	0,798
		DS3	,65(1,16)	0,993
	NÑ3	NÑ1	9,83(0,66)	6,05x10⁻¹²
		NÑ2	3,29(0,70)	0,00003
		DS1	9,58(1,06)	7,99x10⁻¹²
		DS2	5,00(1,35)	0,004
		DS3	3,94(1,17)	0,013
Sumatorio número de características FRUTAS	NÑ1	NÑ2	-2,94 (0,46)	6,29x10⁻⁷
		NÑ3	-4,08(0,47)	2,58x10⁻¹¹
		DS1	-,55(0,76)	0,979
		DS2	-1,30(1,03)	0,805
		DS3	-1,97(0,80)	0,145
	NÑ2	NÑ1	2,94(0,46)	6,28x10⁻⁷
		NÑ3	-1,13(0,49)	0,203
		DS1	2,39(0,77)	0,029
		DS2	1,64(1,04)	0,613
		DS3	,96(0,81)	0,845
	NÑ3	NÑ1	4,08(0,47)	2,58x10⁻¹¹
		NÑ2	1,13(0,49)	0,203
		DS1	3,53(0,78)	0,0003
		DS2	2,78(1,04)	0,091
		DS3	2,10(0,82)	0,118
...

Sumatorio número de características VEHÍCULOS	NÑ1	NÑ2	-4,52(0,57)	3,02x10⁻¹⁰
		NÑ3	-6,25(0,58)	6,05x10⁻¹²
		DS1	-,88(0,90)	0,922
		DS2	-2,81(1,15)	0,153
		DS3	-5,64(1,00)	0,000002
	NÑ2	NÑ1	4,52(0,57)	3,024x10⁻¹⁰
		NÑ3	-1,72(0,61)	0,060
		DS1	3,63(0,91)	0,002
		DS2	1,70(1,17)	0,696
		DS3	-1,12(1,01)	0,878
	NÑ3	NÑ1	6,25(0,58)	6,05x10⁻¹²
		NÑ2	1,72(0,61)	0,060
		DS1	5,36(0,92)	0,000002
		DS2	3,43(1,17)	0,048
		DS3	,60(1,02)	0,992
Sumatorio número de características OBJETOS	NÑ1	NÑ2	-2,20(0,36)	3,03x10⁻⁶
		NÑ3	-3,18(0,36)	3,36x10⁻¹¹
		DS1	-1,98(0,57)	0,009
		DS2	-2,93(0,73)	0,002
		DS3	-3,82(0,63)	3,80x10⁻⁶
	NÑ2	NÑ1	2,20(0,63)	3,03x10⁻⁶
		NÑ3	-,97(0,38)	0,127
		DS1	,22(0,58)	0,999
		DS2	,73(0,74)	0,922
		DS3	-1,61(0,64)	0,131
	NÑ3	NÑ1	3,18(0,36)	3,36x10⁻¹¹
		NÑ2	,97(0,38)	0,127
		DS1	1,20(0,58)	0,324
		DS2	,24(0,74)	0,999
		DS3	-,64(0,64)	0,922

NÑ1: niños más pequeños (primer tercil; edad media = 46,8 meses); NÑ2: niños del segundo tercil (edad media = 63,2 meses); NÑ3: niños del tercer tercil (edad media = 80,5 meses); DS1: Pacientes con demencia semántica más avanzados (primer tercil; media fluencia categorial = 4,67); DS2: segundo tercil de los pacientes con demencia semántica (media fluencia categorial = 7,60); DS3: pacientes con demencia semántica menos avanzada (tercer tercil; media fluencia categorial = 11,0).

A continuación, analizamos en qué meses de edad, por término medio, los niños adquirieron los conceptos, es decir, cuando incluyeron en sus dibujos al menos el 50% de las características de cada ítem. Se realizó un análisis equivalente en los pacientes con DS para conocer el orden en el que los conceptos se perdían, pero utilizando la fluencia verbal categorial como un indicador de la progresión de la enfermedad. En la **Figura 17** observamos que el ítem pato era el primero que los niños adquirían (71,27 meses) y el último que perdían los pacientes con DS (menor fluencia verbal categorial = 8,45); mientras que el ítem tortuga fue el último de la categoría animal que los niños adquirieron (7,49 meses) y el primero que perdieron los pacientes con DS (mayor fluencia verbal categorial = 9,00). Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las medias de adquisición y pérdida de los tres ítems (perro, pato y tortuga) entre sí en ninguno de los dos grupos. Cuando se realizó la misma comparación en la categoría de frutas, la fresa fue la primera fruta que los niños adquirían (66,64 meses) y la última que perdían los pacientes con DS (fluencia verbal categorial = 6,63); y la pera era la última fruta que los niños adquirieron (69,96 meses) y la primera que perdieron los pacientes con DS (fluencia verbal categorial = 7,63). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los procesos de adquisición y pérdida de las tres frutas en ninguno de los grupos. En la categoría vehículos, el ítem tren fue el primero que se adquirió en los niños (68,52 meses) y el último que se perdió en los pacientes con DS (fluencia verbal categorial = 7,92). En este caso, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la edad de adquisición del ítem tren, que fue significativamente anterior al ítem moto ($p=0,01$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las medias de fluencia verbal categorial en los pacientes con DS en ningún ítem; y finalmente, en la categoría de objetos, el ítem sobre fue el último que adquirieron los niños (73,44 meses) y el primero que perdió el grupo de DS (fluencia verbal categorial = 9,17). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad de adquisición del ítem sobre, que fue posterior al ítem tijera ($p=0,0014$) y peine ($p=0,0019$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las medias de fluencia verbal categorial en los pacientes con DS.



Sin embargo, también se observaron algunos patrones divergentes. Los niños adquirieron el ítem moto más tarde (media en meses = 73,21) y los pacientes de DS perdieron el concepto avión antes (media de fluencia verbal categorial = 9,63). Por otro lado, en la categoría de objetos, los niños adquirieron antes el concepto tijeras (media en meses = 66,57), mientras que fue el concepto peine el que los pacientes con DS mantuvieron hasta etapas más avanzadas (media fluencia verbal categorial = 8,06). **(Figura 17).**



Figura 17. Edad en meses (media) a la se han adquirido los conceptos y fluencia verbal categorial (media) a la se han perdido. * $p < 0,05$

Análisis cualitativo de los dibujos

Dibujos de los niños

En la **Figura 18** se muestra una representación de los dibujos realizados por los tres grupos de niños.



En el grupo de NÑ1 (media de edad en meses = 46,8), los dibujos eran muy primitivos. Los niños a esa edad están empezando a familiarizarse con el dibujo y sus conocimientos semánticos están aún formándose. Los dibujos de los animales estaban formados por formas redondeadas o alargadas con varias patas, sin la inclusión de elementos distintivos. En general, todos los animales eran dibujados de la misma manera, muchos tendían al prototipo y se observaban intrusiones (incorporación de elementos no propios de ese ítem, por ejemplo 4 patas en el pato). En la categoría frutas, resultaba difícil distinguir unas de otras, siendo la fresa la que más fácilmente se podía reconocer del resto. En la categoría vehículos, los tres ítems podían distinguirse vagamente, siendo el avión y el tren aquellos que incluían algún elemento distintivo (formas ovaladas con alas para los aviones; formas alargadas para los trenes). La categoría objetos fue la mejor dibujada y la más reconocible.

Los dibujos realizados por el grupo NÑ2 (media de edad en meses = 63,2) en general mostraban todas las características necesarias para que los dibujos fueran reconocibles. La frecuencia de omisiones e intrusiones fue muy baja.

Los dibujos del grupo NÑ3 (media de edad en meses = 80,5) mostraban una gran riqueza de detalles en todos los ítems de todas las categorías. No se observaron omisiones de características distintivas o intrusiones. En algunos casos incluso, los dibujos eran tan ricos y elaborados que se podían encontrar elementos accesorios como collares o lazos en los perros, peines con adornos o logotipos en el avión, entre otros.



























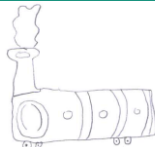









	NÑ1	NÑ2	NÑ3
PERRO			
PATO			
TORTUGA			
PLÁTANO			
PERA			
FRESAS			
AVIÓN			
MOTO			
TREN			
PEINE			
TIJERAS			
SOBRE			

Figura 18. Ejemplos de dibujos realizados por los tres grupos de niños

NÑ1: niños más pequeños (primer tercil; edad media = 46,8 meses); NÑ2: niños del segundo tercil (edad media = 63,2 meses); NÑ3: niños del tercer tercil (edad media = 80,5 meses)



Dibujos de los pacientes con DS

En la **Figura 19** se muestran los dibujos realizados por los tres grupos de pacientes con DS.

Los dibujos del grupo DS1 (media de fluencia verbal categorial = 4,67) eran en general incompletos, siendo el ítem tortuga el que la mayoría de los pacientes se negaba a dibujar por no saber lo que era. Independientemente del animal, los dibujos solían estar compuestos por un cuerpo cuadrado o circular, una cabeza y unas patas, cuatro en general. Los animales dibujados tenían un aspecto muy similar y no mostraban las características distintivas de cada uno de ellos (por ejemplo, los patos no tenían plumas y no eran palmípedos o las tortugas no tenían caparazón), existiendo una tendencia al prototipo. La pérdida de características distintivas también se observaba en la categoría de frutas y vehículos. Se objetivaron además intrusiones, características no específicas a ese ítem, en las categorías animales y vehículos (por ejemplo, 4 patas en el pato, una tortuga con cuerpo de perro o motocicletas con ventanas).

Los dibujos del grupo DS2 (media de fluencia verbal categorial = 7,60) mostraron cierta heterogeneidad. Un 40% de los pacientes realizaron dibujos más o menos reconocibles, sin embargo, en el 60% restante se observó una pérdida de los rasgos distintivos e intrusiones, siendo los ítems de la categoría objetos aquellos que incorporaban el mayor número de elementos correctos, resultando más reconocibles.

Los dibujos producidos por el grupo DS3 (media fluencia verbal categorial = 11) fueron más elaborados e incorporaron mayor número de elementos que los dibujados por DS1 y DS2. La prototipicidad tendía a desaparecer. Se podían observar algunas tortugas con algo parecido a un caparazón, aunque la pérdida de propiedades distintivas seguía conservándose en todas las categorías (aviones sin alas o fresas sin pepitas). La categoría objeto continúa siendo la más reconocible.
















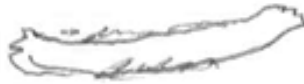

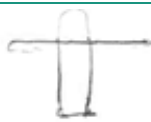


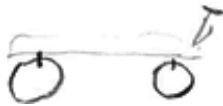




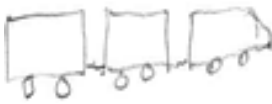

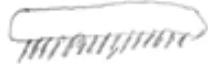







	DS1	DS2	DS3
PERRO			
PATO			
TORTUGA	"no sé lo que es"		
PLÁTANO			
PERA			
FRESAS			
AVIÓN			
MOTO			
TREN			
PEINE			
TIJERAS			
SOBRE			

Figura 19. Ejemplos de dibujos realizados por los tres grupos de pacientes con Demencia Semántica **DS1:** Pacientes con demencia semántica más avanzados (primer tercil; media fluencia categorial = 4,67); **DS2:** segundo tercil de los pacientes (media fluencia categorial = 7,60); **DS3:** pacientes con demencia menos avanzada (tercer tercil; media fluencia categorial = 11,0). * La mayoría de los pacientes respondían "no lo sé que es" ante la tarea de dibujar una tortuga

Comparación cualitativa de los dibujos de los niños y los pacientes con DS

Desde un punto de vista cualitativo, en los dibujos realizados por NÑ1 y DS1 se pueden observar ciertas similitudes tales como la simplicidad y la ausencia/pérdida de propiedades distintivas (por ejemplo: ruedas en el tren). Los dibujos de ambos grupos eran tan parecidos que en ocasiones resultaba complicado saber qué dibujo está realizado por un niño de 4 años y cuál por un paciente con DS avanzada. (Figura 20).

Cuando la comparación se realizó entre los dibujos de los niños NÑ3 y los DS3 ocurrió algo similar. En este caso, ambos grupos realizaban dibujos ricos en detalles incorporando las características necesarias para su reconocimiento. (Figura 20)





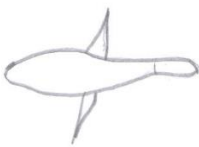







NÑ1	DS1	NÑ3	DS3
TREN		MOTO	
			
AVIÓN		AVIÓN	
			
TIJERAS		TIJERAS	
			

Figura 20. Ejemplo representativo de la comparación de los dibujos realizados por el grupo de niños más pequeños vs pacientes con Demencia Semántica más avanzada y niños más mayores vs pacientes con Demencia Semántica menos avanzada

NÑ1: niños más pequeños (primer tercil; edad media = 46,8 meses); **NÑ3:** niños del tercer tercil (edad media = 80,5 meses); **DS1:** Pacientes con demencia semántica más avanzados (primer tercil; media fluencia categorial = 4,67); **DS3:** pacientes con demencia semántica menos avanzada (tercer tercil; media fluencia categorial = 11,0)

DISCUSIÓN

Es ampliamente aceptado que el orden en el que se produce la pérdida de conceptos en los pacientes con DS está influenciado por la edad de adquisición y la familiaridad (Bozeat, 2003; Funnell, 1995; Hodges & Patterson, 2007). Sin embargo, hasta donde nosotros sabemos, nuestro trabajo es el primero en analizar la secuencia de pérdida de conceptos que ocurre en los pacientes con DS y compararla con el orden de adquisición de conceptos que tiene lugar en los niños. Además, otra novedad de nuestro estudio es que hemos descrito estos fenómenos opuestos a través de una tarea de dibujo.

En general, se observó que los ítems que los niños más pequeños dibujaron con un mayor nivel de detalle, incorporando la mayoría de las características del esquema de puntuación, fueron aquellos que los pacientes con DS más avanzada (menor puntuación en la tarea de fluencia verbal categorial) dibujaron de una manera más completa, mientras que los ítems que los niños adquirieron más tarde fueron aquellos que los pacientes con DS perdieron en etapas tempranas de su enfermedad, y por lo tanto sólo los pacientes menos avanzados (mayor puntuación en la tarea de fluencia verbal categorial) incluían alguna característica distintiva en sus dibujos. Estos resultados sugieren similitudes inversas entre la construcción del conocimiento semántico en niños y la destrucción observada en la DS, como argumentan los defensores de la teoría de la retrogénesis (Reisberg et al., 2002; Rogers et al., 2006). Sin embargo, como han señalado otros autores que evaluaron la teoría de la retrogénesis en pacientes con EA, hay excepciones a esta regla y la correlación inversa entre adquisición y degradación de conceptos no es perfecta (Caramazza, 1994; Loureiro & Lefebvre, 2016). En nuestro estudio, encontramos que el mejor ajuste se producía con las categorías de seres vivos (animales y frutas) donde la pérdida de conceptos reflejaba completamente el proceso de adquisición. Sin embargo, se encontraron algunas discrepancias en los ítems pertenecientes a las categorías de cosas hechas por el hombre (vehículos y objetos). Una posible explicación de las discrepancias observadas en estas categorías puede ser el “efecto cohorte”. Los niños y los pacientes nacieron en un momento diferente y las experiencias e influencias



vividas por cada grupo son distintas. Por ejemplo, hoy en día el concepto de avión está mucho más cercano de los niños que hace 70 años; actualmente los niños viajan en avión y tienen aviones de juguete, mientras que los aviones no estaban tan presentes en la infancia de nuestros pacientes con DS. Del mismo modo, los niños están hoy en día muy familiarizados con las tijeras, una herramienta utilizada a menudo en la escuela, que probablemente era menos familiar para nuestros pacientes en comparación con el peine.

Cuando se evaluó el conocimiento semántico a través de una tarea de dibujo, los pacientes con DS mostraron una tendencia al prototipo que se tradujo en la introducción de intrusiones en sus dibujos (patos de cuatro patas, motocicletas alargadas con ventanas, tortugas con forma de perro). En nuestros pacientes con DS el número de intrusiones aumentó a medida que la enfermedad progresaba. La tendencia al prototipo y la pérdida de características distintivas fue más frecuente en la DS más avanzada (DS1) que en los otros dos grupos (DS2 y DS3).

En los niños ocurre algo similar, los dibujos de los niños más pequeños (NÑ1; media = 46,8 meses) mostraban una ausencia de los rasgos distintivos y ocasionales intrusiones, aunque en una proporción menor que en los pacientes con DS. A medida que los niños fueron cumpliendo años, sus dibujos se volvieron cada vez más elaborados, incluyendo la mayoría de las características del esquema de puntuación, y las intrusiones tendían a desaparecer. Según nuestros datos, alrededor de los 5 años se produjo un salto significativo en la adquisición de los conceptos ($p < 0,001$ entre NÑ1 y NÑ2). En nuestra muestra, NÑ1 (media = 46,8 meses) incorporaba sólo el 30,39% de las características del esquema de puntuación en sus dibujos, mientras que NÑ2 (media = 63,2 meses) ya incluía el 72,79% y NÑ3 (media = 80,5 meses) el 89,3%. Actualmente, no hay acuerdo sobre la edad a la que se adquiere la estructura del conocimiento semántico, con estimaciones que oscilan entre los 2 y los 7 años (Arias-Trejo & Plunkett, 2013; Rämä et al., 2013; Mansfield, 1977; Steinberg & Anderson, 1975; Heidenheimer, 1978; McCauley et al., 1976). En nuestro estudio, los niños de 7 y 8 años ya han organizado su conocimiento semántico y sus puntuaciones totales no difieren de las de los adultos controles (media puntuación total controles = 41,38; media puntuación total NÑ3 = 38,17; $p = 0,40$), en línea con lo reportado por otros autores (Heidenheimer, 1978; McCauley et al., 1976).

Una posible crítica al análisis realizado es que, dado que el número de características que incluye nuestro sistema de puntuación varía según los ítems y las categorías de los ítems, los ítems más simples, con menos características, podrían ser potencialmente más fáciles de dibujar y, por lo tanto, aparecerían antes en los niños y se perderían más tarde. Sin embargo, encontramos que estas diferencias no estaban relacionadas con la secuencia de adquisición y pérdida de conceptos. Así, por ejemplo, ítems con menos características en el esquema de puntuación se adquirieron tarde en los niños y se perdieron temprano en la DS (por ejemplo: pera y sobre con dos características cada uno). Por el contrario, ítems con mayor número de características en el esquema de puntuación fueron adquiridos antes en los niños y se perdió más tarde en la DS (por ejemplo: pato con seis características o fresa y tijera con tres características cada una).

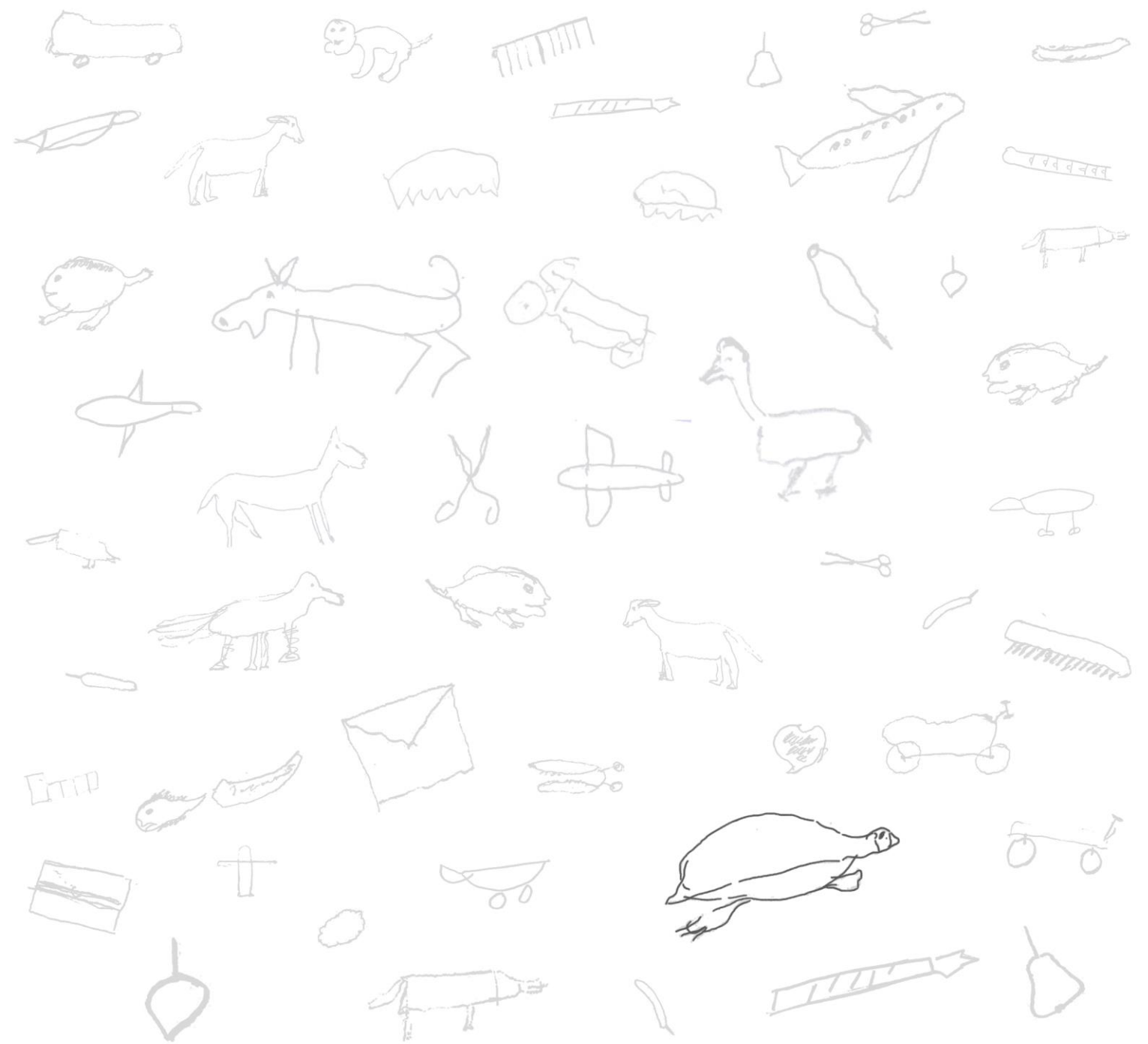
Otra posible crítica a nuestro estudio es la definición arbitraria realizada de la adquisición de conceptos. En la literatura no está claro cuándo se puede definir un concepto como adquirido. A falta de un estándar de referencia, se consideró que un concepto se había adquirido cuando los niños dibujaban al menos el 50% de las características establecidas en el esquema de puntuación. De la misma manera se consideró que un paciente perdía el concepto cuando su dibujo no presentaba el 50% de los elementos del esquema de puntuación. Este punto de corte se adoptó por razones técnicas, ya que el sistema de puntuación de tres de los doce ítems (pera, peine y sobre) estaba formado por sólo dos características.

Este trabajo cuenta con la limitación de no haber podido evaluar a los niños con la misma tarea que lo hicimos con los pacientes, la tarea de fluencia verbal categorial. Por lo tanto, clasificamos a los niños según su edad y a los pacientes según su puntuación obtenida en la tarea de fluencia verbal categorial. Dicha tarea, decir todos los animales que se pueda en un minuto, se utilizó como una medida de conocimiento semántico y como un indicador de la progresión de la enfermedad en los pacientes con DS. Las tareas de fluencia verbal categorial se consideran muy sensibles, incluso más que las tareas de denominación, para detectar el deterioro semántico (Hodges & Patterson, 2007; Henry, Crawford, Phillips, 2004). Por tanto, nosotros asumimos que los pacientes que dijeron un menor número de animales en un minuto eran los que tenían un mayor deterioro del conocimiento semántico y, por lo tanto, un estadio más

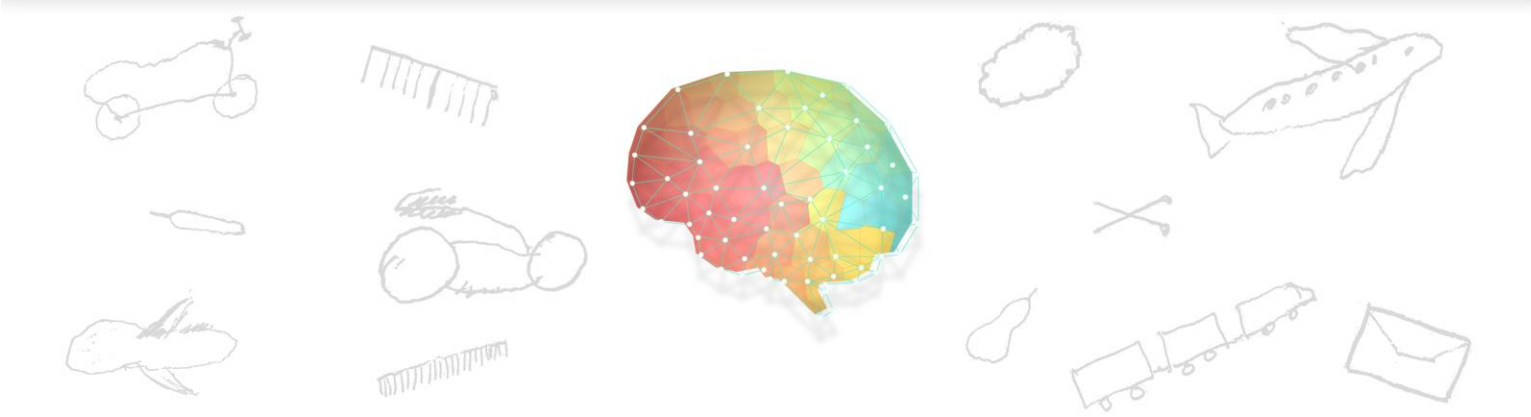


avanzado de la enfermedad. En nuestra tarea de dibujo, los pacientes con una menor puntuación en la tarea de fluencia verbal categorial presentaron un importante deterioro conceptual al realizar dibujos muy sencillos, que carecían de las características distintivas del objeto a dibujar. En nuestra muestra existe una fuerte correlación entre el número total de características incluidas en los dibujos y la puntuación en la tarea de fluencia verbal categorial ($r=0,526$; $p=0,021$). Sus dibujos no difieren significativamente de los realizados por el grupo de niños más pequeños (media = 46,88 meses) ($p=0,094$). A veces, los dibujos de DS1 y CH1 eran casi idénticos (**Figura 20**).

Nuestro estudio apoya que la secuencia de adquisición de conceptos que tiene lugar en la infancia se invierte en los pacientes con DS. Aunque estos resultados deben tomarse con cautela, ya el número de pacientes con DS analizados fue relativamente bajo, los patrones de adquisición y pérdida de conceptos en niños y pacientes con DS se proyectaron como una imagen especular tal y como propone la teoría de la retrogénesis.



VI. Conclusiones





1. Un test de memoria episódica que incluya un aprendizaje y recuperación con pistas semánticas, una tarea que evalúe prosopagnosia, un test de denominación y una tarea que mida la capacidad visoespacial son las 4 pruebas cognitivas que más ayudaron al diagnóstico diferencial entre la DS, la EA y la DFTvc.
2. La agresividad, la dejadez en el autocuidado, las alteraciones en los hábitos alimenticios, especialmente el aumento de la ingesta, y el cambio en las preferencias alimenticias son los síntomas neuropsiquiátricos que mayor poder discriminativo alcanzaron en el diagnóstico diferencial entre la DS, la EA y la DFTvc.
3. Nuestra propuesta de una Brief drawing task, consistente en dibujar 4 ítems sin referencias visuales, permite evaluar el conocimiento semántico y podría ser una buena herramienta para el diagnóstico diferencial de la DS con otras demencias.
4. Nuestro estudio de la adquisición y pérdida del conocimiento semántico en niños y pacientes con DS mediante una tarea de dibujo apoya la teoría de la retrogénesis. Aquellos conocimientos que se adquieren más tempranamente son los últimos que se pierden y viceversa.

- Abbate, C., Arosio, B., Galimberti, D., Nicolini, P., Chiara, L.R., Rossi, P.D.,...Mari, D. (2014). Phenotypic variability associated with the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion: a sporadic case of frontotemporal lobar degeneration with prodromal hyposmia and predominant semantic deficits. *J Alzheimers Dis*, 40(4), 849–55.
- Adlam, A.L., Patterson, K., Bozeat, S., & Hodges, J. R. (2010). The Cambridge semantic memory test battery: Detection of semantic deficits in Semantic Dementia and Alzheimer's disease. *Neurocase*, 16, 193–207.
- Adlam, A.L., Patterson, K., & Hodges, J.R. (2009). "I remember it as if it were yesterday": memory for recent events in patients with semantic dementia. *Neuropsychologia*, 47(5), 1344-51
- Adolphs, R. (2002). Neural systems for recognizing emotion. *Current Opinion in Neurobiology*, 12, 169–177
- Agosta, F., Canu, E., Sarro, L., Comi, G., & Filippi, M. (2012). Neuroimaging findings in frontotemporal lobar degeneration spectrum of disorders. *Cortex*, 48, 389-413.
- Anglin, J.M. (1977). Word, object and conceptual development. *Journal of Experimental Psychology*, 113, 1–37.
- Arias-Trejo, N., & Plunkett, K. (2013). What's in a link: Associative and taxonomic priming effects in the infant lexicon. *Cognition*, 128, 214– 227.
- Atkinson, A.P., & Adolphs, R. (2011). The neuropsychology of face perception: beyond simple dissociations and functional selectivity. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 366, 1726–1738.
- Barton, J.J. (2009). What is meant by impaired configural processing in acquired prosopagnosia? *Perception*, 38, 242–260
- Barton, J.J., & Cherkasova, M. (2003). Face imagery and its relation to perception and covert recognition in prosopagnosia. *Neurology*, 61, 220–225.
- Bidzan, L., Bidzan, M., & Pąchalska, M. (2012). Aggressive and impulsive behavior in Alzheimer's disease and progression of dementia. *Med Sci Monit*, 18(3), 182-9.
- Bora, E. (2017). Meta-analysis of social cognition in amyotrophic lateral sclerosis. *Cortex*, 88, 1–7.
- Bozeat, S., Gregory, C.A., Ralph, M.A., & Hodges, J.R. (2000). Which neuropsychiatric and behavioural features distinguish frontal and temporal variants of frontotemporal dementia from Alzheimer's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 69, 178–186.
- Bozeat, S., Lambon Ralph, M. A., Garrard, P., Patterson, K., & Hodges, J. R. (2000). Non-verbal semantic impairment in semantic dementia. *Neuropsychologia*, 38, 1207–1215.
- Bozeat, S., Lambon Ralph, M.A., Graham, K.S., Patterson, K., Wilkin, H., Rowland, J., ... Hodges, J.R. (2003). A duck with four legs: Investigating the structure of conceptual knowledge using picture drawing in semantic dementia. *Cognitive Neuropsychology*, 20 (1)27–47.
- Busigny, T., Robaye, L., Dricot, L., & Rossion, B. (2009). Right anterior temporal lobe atrophy and person-based semantic defect: a detailed case study. *Neurocase*, 15, 485–508.
- Butters, N., Granholm, E., Salmon, D.P., Grant, I., & Wolfe, J. (1987). Episodic and semantic memory: a comparison of amnesic and demented patients. *J Clin Exp Neuropsychol*, 9(5), 479-97.

- Caine, D., Breen, N., & Patterson, K. (2009). Emergence and progression of 'nonsemantic' deficits in semantic dementia. *Cortex*, 45(4), 483-494.
- Caixeta, L., Soares, V.L., & Soares, C.D. (2011). Hyperalgesia in semantic dementia. *Arg Neuropsiquiatr*, 69(2A), 260-1.
- Cappeletti, M., Butterworth, B., & Kopelman, M. (2001). Spared numerical abilities in a case of semantic dementia. *Neuropsychologia*, 39, 1224-1239.
- Caramazza, A. (1994). Parallels and divergences in the acquisition and dissolution of language. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B, Biological Sciences*, 346, 121-127.
- Caramazza, A. & Shelton, J.R. (1998). Domain-specific knowledge systems in the brain: the animate-inanimate distinction. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 10, 1-34.
- Cardarelli, R., Kertesz, A., & Knebl, J. A. (2010). Frontotemporal dementia: a review for primary care physicians. *Am. Fam. Physician* 82, 1372-1377.
- Cerami, C., Marcone, A., Galimberti, D., Villa, C., Fenoglio, C., Scarpini, E.,...Cappa, S.F. (2013). Novel missense progranulin gene mutation associated with the semantic variant of primary progressive aphasia. *J Alzheimers Dis*, 36(3), 415-20.
- Chakrabarty, T., Sepehry, A.A., Jacova, C., & Hsiung, G. -Y. R. (2015). The Prevalence of Depressive Symptoms in Frontotemporal Dementia: A Meta-Analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 39, 257-271.
- Chams, W. (2004). Un caso de demencia frontotemporal en su variante temporal. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 33, 202-210
- Chan, D., Anderson, V., Pijnenburg, Y., Whitwell, J., Barnes, J., Scahill, R.,...Fox, N. C. (2009). The clinical profile of right temporal lobe atrophy. *Brain*, 132(5), 1287-98
- Chow, T.W., Binns, M.A., Cummings, J.L., Lam, I., Black, S.E., Miller, B.L.,...van Reekum, R. (2009). Apathy symptom profile and behavioral associations in frontotemporal dementia vs dementia of Alzheimer type. *Arch Neurol*, 66(7), 888-93.
- Chow, T.W., Hodges, J.R., Dawson, K.E., Miller, B.L., Smith, V., Mendez, M.F.,... Lipton, A.M. (2005). Referral patterns for syndromes associated with frontotemporal lobar degeneration. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 9, 17-19.
- Chow, T.W. & Mendez, M-F. (2002). Goals in symptomatic pharmacologic management of frontotemporal lobar degeneration. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 17, 267-272.
- Chow, T.W., Links, K.A., Masterman, D.L., Mendez, M.F., & Vinters, H.V. (2012). A case of semantic variant primary progressive aphasia with severe insular atrophy. *Neurocase*, 18(6), 450-6.
- Clark, C.N., Downey, L.E., Golden, H.L., Fletcher, P.D., de Silva, R., Cifelli, A.,... Warren, J.D. (2014). "The mind is its own place": amelioration of claustrophobia in semantic dementia. *Behav Neurol*, 2014, 584893.
- Cohn, N. (2012). Explaining 'I Can't Draw' Parallels between the Structure and Development of Language and Drawing". *Human Development*, 55, 167-192.
- Coyle-Gilchrist, I.T., Dick, K.M., Patterson, K., Rodríguez, P.V., Wehmann, E., Wilcox, A.,...Mead, S. (2016). Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Neurology*, 86(18), 1736-43.

- Cummings, J.L. (1997). The Neuropsychiatric Inventory: 563 Assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology* 564, 48(5 Suppl 6), S10-S16.
- D'Ajuriaguerra, & Tissot. (1968). *Some aspects of psychoneurologic disintegration*. In C. Mueller & L. Ciompi (Eds.), *Senile dementia* (pp. 69 –79). Switzerland: Huber.
- Dalrymple, K.A., Davies-Thompson, J., Oruc, I., Handy, T.C., Barton, J.J.S., & Duchaine, B. (2014). Spontaneous perceptual facial distortions correlate with ventral occipitotemporal activity. *Neuropsychologia*. 2014, 59, 179–191.
- Davies, R.R., Hodges, J.R., Kril, J.J., Patterson, K., Halliday, G.M., & Xuereb, J.H. (2005). The pathological basis of semantic dementia. *Brain*, 128, 1984-1995
- Davies-Thompson, J., & Andrews, T.J. (2012). Intra- and interhemispheric connectivity between face-selective regions in the human brain. *J Neurophysiol*, 108, 3087–3095.
- Desgranges, B., Matuszewski, V., Piolino, P., Chetelat, G., Mezenge, F., Landeau, B.,... Eustache, F. (2007). Anatomical and functional alterations in semantic dementia: A voxel-based MRI and PET study. *Neurobiol Aging*, 28, 1904-1913
- Diehl, J., Grimmer, T., Drzezga, A., Riemenschneider, M., Forstl, H., & Kurz, A. (2004). Cerebral metabolic patterns at early stages of frontotemporal dementia and semantic dementia. A PET study. *Neurobiol Aging*, 25, 1051-1056.
- Diesfeldt, H.F.A. (1993). Progressive decline of semantic memory with preservation of number processing and calculation. *Behav Neurol*, 6, 239–242.
- Dricot, L., Sorger, B., Schiltz, C., Goebel, R., & Rossion, B. (2008). Evidence for individual face discrimination in non-face selective areas of the visual cortex in acquired prosopagnosia. *Behav Neurol*, 19, 75–79.
- Dubois, B., & Albert M.L. (2004). Amnestic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *Lancet Neurol*, 3, 246–8.
- Dubois, B., Feldman, H.H., Jacova, C., DeKosky, S.T., Barberger- Gateau, P., Cummings, J.,...Scheltens, P. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: Revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurology*, 6, 734–746.
- Duval, C., Bejanin, A., Piolino, P., Laisney, M., de La Sayette, V., Belliard, S., Eustache, F.,...Desgranges, B. (2012). Theory of mind impairments in patients with semantic dementia. *Brain: a journal of neurology*, 135(Pt 1), 228-41.
- Edwards-Lee, T., Miller, B.L., Benson, D.F., Cummings, J.L., Russell, G.L., Boone, K.,...Mena, I. (1997). The temporal variant of frontotemporal dementia. *Brain*, 120, 1027–40.
- Ekman, P. & Friesen, W. V. (1975). *Unmasking the Face: A Guide to Recognizing Emotions from Facial Clues*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall. Reprint edn, Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, 1984.
- Estes, Z., Golonka, S., & Jones, L. (2011). Thematic thinking: *The apprehension and consequences of thematic relations*. (pp. 249-294). En B. Ross (Ed.), *Psychology of Learning and Motivation*, Vol. 54. Burlington: Academic Press.
- Evans, J.J., Heggs, A.J., Antoun, N., & Hodges, J.R. (1995). Progressive prosopagnosia associated with selective right temporal lobe atrophy: a new syndrome? *Brain*, 118, 1–13.
- Everhart, D.E., Watson, E.M. Bickel, K.L. & Stephenson, A.J. (2015). Right Temporal Lobe Atrophy: A Case That Initially Presented as Excessive Piety. *Clinical Neuropsychologist*, 29 (7), 1053-67.

- Fletcher, P.D., Downey, L.E., Golden, H.L., Clark, C.N., Slattery, C.F., Paterson, R.W.,...Warren, J.D. (2015). Pain and temperature processing in dementia: a clinical and neuroanatomical analysis. *Brain*, 138, 3360-72.
- Franceschi, M., Anchisi, D., Pelati, O., Zuffi, M., Matarrese, M., Moresco, R.M.,... Perani, D. (2005). Glucose metabolism and serotonin receptors in the frontotemporal lobe degeneration. *Ann Neurol*, 57, 216-225.
- Folstein, M. F. Folstein, S. E. & McHugh, P. R. (1975) Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 2, 189–198.
- Ford, R. (2003). Task variations and attention shifts in young children's category learning. *International Journal of Behavioral Development*, 27(6), 495-504.
- Frouin, C., Gayraud, F., & Barkat-Defradas, M. (2014). *Effet de fréquence et d'âge d'acquisition dans une tâche de fluence verbale chez des francophones atteints de la maladie d'Alzheimer et des personnes âgées saines*. Proceedings of the 4ème Congrès Mondial de Linguistique Française, Berlin, Allemagne, 19 –23 July 2014.
- Funnell, E. (1995). From objects to properties: Evidence for spreading semantic activation in a case of semantic dementia. *Memory*, 3, 497–519.
- Funnell, E. & Sheridan, J. (1992). Categories of knowledge: unfamiliar aspects of living and nonliving things. *Cognitive Neuropsychology*, 9, 135-153.
- Gainotti, G. (2007). Different patterns of famous people recognition disorders in patients with right and left anterior temporal lesions: a systematic review. *Neuropsychologia*, 45, 1591–1607.
- Gainotti, G. (2011). What the study of voice recognition in normal subjects and braindamaged patients tells us about models of familiar people recognition. *Neuropsychologia* 49, 2273–2282.
- Gainotti, G. (2015). Implications of recent findings for current cognitive models of familiar people recognition. *Neuropsychologia* 77, 279–287.
- Gainotti, G., Barbier, A., & Marra, C. (2003). Slowly progressive defect in recognition of familiar people in a patient with right anterior temporal atrophy. *Brain*, 126, 792-803.
- Gallagher, H., & Frith, C. (2003). Functional imaging of "theory of mind". *Trends Cogn Sci*, 7, 77–83.
- Galton, C.J, Patterson, K., Graham, K., Lambon-Ralph, M.A., Williams, G., Antoun, N.,...Hodges JR. (2001). Differing patterns of temporal atrophy in Alzheimer's disease and semantic dementia. *Neurology*, 57, 216–225.
- Gan, J.J., Lin, A., Samimi, M.S., & Mendez, M.F. (2016). Somatic Symptom Disorder in Semantic Dementia: The Role of Alexiaomia. *Psychosomatics*, 57(6), 598-604.
- Garrard, P. & Hodges, J.R. (2000). Semantic dementia: clinical, radiological and pathological perspectives. *J Neurol*, 247(6), 409-22.
- Gauthier, I., Tarr, M.J., Moylan, J., Skudlarski, P., Gore, J.C., & Anderson, A.W. (2000). The fusiform "face area" is part of a network that processes faces at the individual level. *J Cogn Neurosci*, 12, 495–504.
- Gislason, T.B., Sjogren, M., Larsson, L., & Skoog, I. (2003). The prevalence of frontal variant frontotemporal dementia and the frontal lobe syndrome in a population based sample of 85 year olds. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 74, 867–71.
- Goldman, J.S., Farmer, J.M., Wood, E.M., Johnson, J.K., Boxer, A., Neuhaus, J.,...

- Miller, B.L. (2005). Comparison of family histories in FTLD subtypes and related tauopathies. *Neurology*, 65, 1817–9.
- Gorno-Tempini, M. L., Dronkers, N. F., Rankin, K. P., Ogar, J. M., Phengrasamy, L., Rosen, H. J.,...Miller, B. L. (2004). Cognition and Anatomy in Three Variants of Primary Progressive Aphasia. *Annals of Neurology*, 55(3), 335–346.
- Gorno-Tempini, M.L., Hillis, A.E., Weintraub, S., Kertesz, A., Mendez, M., Cappa, S.F., Ogar, J.M.,...Grossman, M. (2011). Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*, 76, 1006–1014.
- Graham, K. & Hodges, J. (1997). Differentiating the roles of the hippocampal complex and the neocortex in long-term memory storage: evidence from the study of semantic dementia and Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 11, 77-89.
- Graham, K.S., Simons, J.S., Pratt, K.H., Patterson, K., & Hodges, J.R. (2000). Insights from semantic dementia on the relationship between episodic and semantic memory. *Neuropsychologia*, 38, 313–24
- Green, H.A. & Patterson, K. (2009). Jigsaws-a preserved ability in semantic dementia. *Neuropsychologia*, 47(2), 569-76.
- Gregory, C.A., Serra-Mestres, J., & Hodges, J.R. (1999). Early diagnosis of the frontal variant of frontotemporal dementia: how sensitive are standard neuroimaging and neuropsychologic tests? *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 12(2), 128–135.
- Grossman, M., Mickanin, J., Onishi, K., Hughes, E., D'Esposito, M., Ding, X.S., & Reivich, M. (1996). Progressive non-fluent aphasia: language, cognitive and PET measures contrasted with probable Alzheimer's disease. *J Cogn Neurosci*, 8, 135–154.
- Grossman, M., Rhee, J., & Moore, P. (2005). Sentence processing in frontotemporal dementia. *Cortex*, 41, 764–77.
- Hailstone, J.C., Ridgway, G.R., Bartlett, J.W., Goll, J.C., Buckley, A.H., Crutch, S.J.,...Warren, J.D. (2011). Voice processing in dementia: a neuropsychological and neuroanatomical analysis. *Brain* 134, 2535–2547.
- Halliday, G., Bigio, E.H, Cairns, N.J., Neumann, M., Mackenzie, I.R., & Mann, D.M. (2012). Mechanisms of disease in frontotemporal lobar degeneration: gain of function versus loss of function effects. *Acta Neuropathol*, 124, 373-382.
- Harciarek, M. & Cosentino, S. (2013). Language, Executive Function and Social Cognition in the Diagnosis of Frontotemporal Dementia Syndromes. *International review of psychiatry*, 25(2), 178-196.
- Harvey, R.J., Skelton-Robinson, M., & Rossor, M.N. (2003). The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 74, 1206–9.
- Hawkins, K. A. & Bender, S. (2002). Norms and the relationship of Boston naming test performance to vocabulary and education: a review. *Aphasiology*, 16, 1143–1153.
- Haxby, J.V., Hoffman, E.A., & Gobbini, M.I. (2000). The distributed human neural system for face perception. *Trends Cogn Sci*, 4, 223–233.
- Haxby, J.V., Hoffman, E.A., & Gobbini, M.I. (2002). Human neural systems for face recognition and social communication. *Biol Psychiatry*, 51, 59–67

- Heidenheimer, P. (1978). A comparison of the roles of exemplar, action, coordinate, and superordinate relations in the semantic processing of 4 and 5-year-old children. *Journal of Experimental Child Psychology*, 25, 143–159.
- Henry, J.D., Crawford, J.R., Phillips, L.H. (2004). Verbal fluency performance in dementia of the Alzheimer's type: a meta-analysis. *Neuropsychologia*, 42, 1212–22.
- Hodges, J.R., Davies, R., Xuereb, J., Kril, J., & Halliday, G. (2003). Survival in frontotemporal dementia. *Neurology*, 12, 349–54.
- Hodges, J.R., Graham, N., & Patterson, K. (1995). Charting the progression in semantic dementia: Implications for the organisation of semantic memory. *Memory*, 3, 463–95.
- Hodges, J.R., Mitchell, J., Dawson, K., Spillantini, M.G., Xuereb, J.H., McMonagle, P.,...Patterson, K. (2010). Semantic dementia: demography, familial factors and survival in a consecutive series of 100 cases. *Brain*, 133, 300–6.
- Hodges, J.R. & Patterson, K. (1996). Nonfluent progressive aphasia and semantic dementia: a comparative neuropsychological study. *J Int Neuropsychol Soc*, 2(6), 511–24.
- Hodges, J.R. & Patterson, K., (2007). Semantic dementia: a unique clinicopathological syndrome. *Lancet Neurol*, 6 (11), 1004–1014.
- Hodges, J.R., Patterson, K., Oxbury, S., & Funnell, E. (1992). Semantic dementia: progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. *Brain*, 115, 1783–806.
- Hodges, J.R., Patterson, K., Ward, R., Garrard, P., Bak, T., Perry, R.,...Gregory, C. (1999). The differentiation of semantic dementia and frontal lobe dementia (temporal and frontal variants of frontotemporal dementia) from early Alzheimer's disease: a comparative neuropsychological study. *Neuropsychology*, 13, 31–40.
- Hogan, D.B., Jetté, N., Fiest, K.M., Roberts, J.I., Pearson, D., Smith, E.E.,...Maxwell, C.J. (2016). The Prevalence and Incidence of Frontotemporal Dementia: a Systematic Review. *Can J Neurol Sci*, 43, 96–S109.
- Howard, D. & Patterson, K. (1992). *Pyramids and Palmtrees: A test of semantic access from words and pictures*. Bury St Edmunds, Suffolk: Thames Valley Test Company.
- Hsieh, S., Hornberger, M., Piguet, O., & Hodges, J. R. (2012). Brain correlates of musical and facial emotion recognition: Evidence from the dementias. *Neuropsychologia*, 26(5), 624–3.
- Hutchings, R., Hodges, J. R., Piguet, O., & Kumfor, F. (2015). Why should I care? Dimensions of socio-emotional cognition in younger-onset dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, 48(1), 135–147.
- Hutchings, R., Palermo, R., Piguet, O., & Kumfor, F. (2017) Disrupted face processing in frontotemporal dementia: A review of the clinical and neuroanatomical evidence. *Neuropsychol Rev*, 27, 18–30.
- Ibach, B., Poljansky, S., Barta, W., Koller, M., Wittmann, M., & Hajak, G. (2004). Patterns of referring of patients with frontotemporal lobar degeneration to psychiatric in- and out-patient services. Results from a prospective multicentre study. *Demen Geriatr Cogn Disord*, 17, 269–73.
- Ikeda, M., Ishikawa, T., & Tanabe, H. (2004). Epidemiology of frontotemporal lobar degeneration. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 17, 265–8.

- Ikeda, M., Patterson, K., Graham, K.S., Lambon Ralph, M.A., & Hodges, J.R. (2006). "A horse of a different colour": do patients with semantic dementia recognise different versions of the same object as the same? *Neuropsychologia*, 44, 566–75.
- Irish, M., Bunk, S., Tu, S., Kamminga, J., Hodges, J.R., Hornberger, M., & Piguet, O. (2016). Preservation of episodic memory in semantic dementia: the importance of regions beyond the medial temporal lobes. *Neuropsychologia*, 81, 50–60.
- Irish, M., Hodges, J.R., & Piguet, O. (2014). Right anterior temporal lobe dysfunction underlies theory of mind impairments in semantic dementia. *Brain J. Neurol*, 137, 1241–1253
- Irish, M., Hornberger, M., Lah, S., Miller, L., Pengas, G., Nestor, P. J.,...Piguet, O. (2011). Profiles of recent autobiographical memory retrieval in semantic dementia, behavioural-variant frontotemporal dementia, and Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 49, 2694-2702.
- Irish, M., Kumfor, F., Hodges, J.R., & Piguet, O. (2013). A tale of two hemispheres: contrasting socioemotional dysfunction in right- versus left-lateralised semantic dementia. *Dement Neuropsychol*, 7(1), 88-95.
- Johnson, J.K., Diehl, J., Mendez, M.F., Neuhaus, J., Shapira, J.S., Forman, M.,... Miller, B.L. (2005). Frontotemporal lobar degeneration: demographic characteristics of 353 patients. *Arch Neurol*, 62,925–930.
- Jonas, J., Descoins, M., Koessler, L., Colnat-Coulbois, S., Sauvé, M., Guye, M.,... Maillard, L. (2012). Focal electrical intracerebral stimulation of a face-sensitive area causes transient prosopagnosia. *Neuroscience*, 222, 281–288
- Josephs, K.A., Duffy, J.R., Strand, E.A., Whitwell, J.L., Layton, K.F., Parisi, J.E.,... Petersen, R.C. (2006). Clinicopathological and imaging correlates of progressive aphasia and apraxia of speech. *Brain*, 129, 1385-98.
- Josephs, K.A., Hodges, J.R., Snowden, J.S., Mackenzie, I.R., Neumann, M., Mann, D.M., ... Dickson, D.W. (2011). Neuropathological background of phenotypical variability in frontotemporal dementia. *Acta Neuropathol*, 122, 137-153.
- Josephs, K.A., Whitwell, J.L., Knopman, D.S., Boeve, B.F., Vemuri, P., Senjem, M.L.,...Jack, C.R., Jr. (2009). Two distinct subtypes of right temporal variant frontotemporal dementia. *Neurology*, 73, 1443–1450.
- Joubert, S., Felician, O., Barbeau, E., Ranjeva, J.P., Christophe, M., Didic, M., ... Ceccaldi, M. (2006). The right temporal lobe variant of frontotemporal dementia: cognitive and neuroanatomical profile of three patients. *J Neurol*, 253, 1447–1458.
- Kamminga, J., Kumfor, F., Burrell, J. R., Piguet, O., Hodges, J.R., & Irish, M. (2014). Differentiating between right lateralised semantic dementia and behavioural-variant frontotemporal dementia: an examination of clinical characteristics and emotion processing. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 86, 1082–1088.
- Kanwisher N. (2000). Domain specificity in face perception. *Nat Neurosci*, 3,759–763.
- Kanwisher, N., McDermott, J., & Chun, M.M. (1997). The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *J Neurosci*, 17, 4302–4311.
- Kaplan, E., Goodglass, H. & Weintraub, S. (1983). *The Boston Naming Test*. Philadelphia: Ed Lea and Febiger.

- Kertesz, A., McMonagle, P., Blair, M., Davidson, W., & Munoz, D.G. (2005). The evolution and pathology of frontotemporal dementia. *Brain*, 128, 1996-2005.
- Kertesz, A., McMonagle, P., & Jesso, S. (2011). Extrapyrimal syndromes in frontotemporal degeneration. *J Mol Neurosci*, 45, 336-42.
- Kim, H., Yoon, J. H., Lee, J. E., Baek, E. J., Sohn, Y. H., & Na, D. L. (2011). Is confrontation naming performance in Alzheimer's disease the nominal linguistic retrogenesis of normal development? *European Neurology*, 66, 195-199
- Kramer, J.H., Jurik, J., Sha, S.J., Rankin, K.P., Rosen, H.J., Johnson, J.K., & Miller, B.L. (2003). Distinctive neuropsychological patterns in frontotemporal dementia, semantic dementia, and Alzheimer disease. *Cogn Behav Neurol*, 16(4), 211-218.
- Kumfor, F., Landin-Romero, R., Devenney, E., Hutchings, R., Grasso, R., Hodges, J.R., & Piguet, O. (2016). On the right side? A longitudinal study of left- versus right-lateralized semantic dementia. *Brain*, 139(Pt 3), 986-98.
- Kumfor, F., Miller, L., Lah, S., Hsieh, S., Savage, S., Hodges, J. R.,...Piguet, O. (2011). Are you really angry? The effect of intensity on facial emotion recognition in frontotemporal dementia. *Social Neuroscience*, 6(5-6), 502-514.
- Kumfor, F. & Piguet, O. (2012). Disturbance of emotion processing in frontotemporal dementia: a synthesis of cognitive and neuroimaging findings. *Neuropsychol Rev*, 22(3), 280-97.
- Kumfor F., Teo, D., Miller, L., Lah, S., Mioshi, E., Hodges, J.R.,...Irish, M. (2016). Examining the relationship between autobiographical memory impairment and carer burden in dementia syndromes. *J Alzheimers Dis*, 51(1), 237-48.
- Laiacina, M., Barbarotto, R., Trivelli, C. & Capitani, E. (1993). Perceptual and associative knowledge in category-specific impairment of semantic memory: a study of two cases. *Cortex*, 29, 727-740.
- Laisney, M., Desgranges, B., Eustache, F., & Giffard, B. (2010). L'altération du réseau lexico-sémantique dans la maladie d'Alzheimer et la démence sémantique à travers le prisme des effets d'amorçage sémantique [Lexico-semantic alteration in Alzheimer's disease and semantic dementia through the prism of semantic priming effects]. *Revue de Neuropsychologie, Neurosciences Cognitives et Cliniques*, 2, 46-54.
- Laisney, M., Giffard, B., Belliard, S., de la Sayette, V., Desgranges, B., & Eustache, F. (2011). When the zebra loses its stripes: Semantic priming in early Alzheimer's disease and semantic dementia. *Cortex*, 47(1), 35-46.
- Lam, L.C., Tam, C.W., Chiu, H.F., & Lui, V.W. (2007). Depression and apathy affect functioning in community active subjects with questionable dementia and mild Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 22, 431-7.
- Lambon Ralph, M.A., Graham, K.S., Ellis, A.W., & Hodges, J.R. (1998). Naming in semantic dementia: what matters? *Neuropsychologia*, 36, 775-784.
- Lambon Ralph, M. A., Patterson, K., & Hodges, J. R. (1997). The relationship between naming and semantic knowledge for different categories in dementia of Alzheimer's type. *Neuropsychologia*, 35, 1251-1260.
- Landin-Romero, R., Tan, R., Hodges, J.R., & Kumfor, F. (2016). An update on semantic dementia: genetics, imaging, and pathology. *Alzheimer's Research & Therapy*, 8, 52.

- Landqvist Waldo, M., Santillo, A.F., Gustafson, L., Englund, E., & Passant, U. (2014). Somatic complaints in frontotemporal dementia. *Am J Neurodegener Dis*, 3(2), 84-92.
- Lavenex, J., Pasquier, F., Lebert, F., Petit, H., & Van der Linden, M. (1999). Perception of emotion in frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 13(2), 96–101.
- Lemer, C., Dehaene, S., Spelke, E., & Cohen, L. (2003). Approximate quantities and exact number words: dissociable systems. *Neuropsychologia*, 41, 1942–1958.
- Levy, M.L., Miller, B.L., Cummings, J.L., Fairbanks, L.A., & Craig, A. (1996). Alzheimer disease and frontotemporal dementias. Behavioral distinctions. *Arch Neurol*, 53, 687–690.
- Lezak, M.D. (1982). The problem of assessing executive functions. *Int J Psychol*, 17, 281-97.
- Lezak, M.D. (1987). Relationship between personality disorders, social disturbances and physical disability following traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil*, 2, 57-69.
- Lin, E. L. & Murphy, G. L. (2001). Thematic relations in adults' concepts. *Journal of Experimental Psychology: General*, 130, 3-28.
- Lindquist, K. A., Gendron, M., Barrett, L. F., & Dickerson, B. C. (2014). Emotion perception, but not affect perception, is impaired with semantic memory loss. *Emotion*, 14(2), 375.
- Lough, S., Kipps, C.M., Treise, C., Watson, P., Blair, J.R., & Hodges, J.R. (2006). Social reasoning, emotion and empathy in frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*, 44, 950–8.
- Loureiro, I.S. & Lefebvre, L. (2016). Retrogenesis of Semantic Knowledge: Comparative Approach of Acquisition and Deterioration of Concepts in Semantic Memory. *Neuropsychology*, 30(7), 853–859.
- Luzzi, S., & Caffaro, V., Silvestrini, M., Provinciali, L. (2013). Arithmetic knowledge in early semantic dementia. *Neurol Sci*, 34(9), 1613-9.
- Lyketsos, C.G., Lopez, O., Jones, B., Fitzpatrick, A.L., Breitner, J., & Dekosky, S. (2002). Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *JAMA*, 288, 1475–1483.
- Mackenzie, I.R., Neumann, M., Baborie, A., Sampathu, D.M., Du Plessis, D., Jaros, E., ...Lee, V.M. (2011). A harmonized classification system for FTLD-TDP pathology. *Acta Neuropathol (Berl)*, 122(1), 111–3.
- Maguire, E. A., Kumaran, D., Hassabis, D., & Kopelman, M. D. (2010). Autobiographical memory in semantic dementia: a longitudinal fMRI study. *Neuropsychologia*, 48, 123-136.
- Malik, S., McGlone, F., Bedrossian, D., & Dagher, A. (2008). Ghrelin modulates brain activity in areas that control appetitive behavior. *Cell Metab*, 7, 400-409.
- Mansfield, A.F. (1977). Semantic organization in the young child: Evidence for the development of semantic feature systems. *Journal of Experimental Child Psychology*, 23, 57–77.
- Marczinski, C. A., & Kertesz, A. (2006). Category and letter fluency in semantic dementia, primary progressive aphasia, and Alzheimer's disease. *Brain Lang*, 97(3), 258-265.

- Martin, A., & Fedio, P. (1983). Word production and comprehension in Alzheimer's disease: The breakdown of semantic knowledge. *Brain and Language*, 19, 124 – 141.
- Mega M.S., Cummings, J.L., Fiorello, T., & Gornbein, J. (1996). The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurology*, 46, 130–135
- Mendez, M.F. (2009). Frontotemporal dementia: therapeutic interventions. *Front Neurol Neurosci*, 24, 168-178.
- Mendez, M.F., McMurtray, A.M., Licht, E.A., & Saul, R.E. (2009). Frontal-executive versus posterior-perceptual mental status deficits in early-onset dementias. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 24, 220–7.
- Mendez, M.F., & Ramirez-Bermudez, J. (2011). Cotard syndrome in semantic dementia. *Psychosomatics*, 52(6),571-4.
- Mendez, M. F., Ringman, J. M., & Shapira, J. S. (2015). Impairments in the face-processing network in developmental prosopagnosia and semantic dementia. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 28(4), 188–197
- Mervis, C. & Rosch, E. (1981). Categorization of natural objects. *Annual Review of Psychology*,32, 89–115.
- Mesulam, M.M. (1982). Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Ann Neurol*, 11, 592-8.
- McCauley, C., Weil, C.M., & Sperber, R.D. (1976). The development of memory structure as reflected by semantic-priming effects. *Journal of Experimental Child Psychology*, 22, 511–518.
- McKhann, G.M., Knopman, D.S., Chertkow, H., Hyman, B.T., Jack, C.R., Jr., Kawas, C.H.,...Phelps, C.H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7, 263–269.
- Mackenzie, I.R., Neumann, M., Bigio, E.H., Cairns, N.J., Alafuzoff, I., Kril,...Mann D.M. (2009). Nomenclature for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: consensus recommendations. *Acta Neuropathol*, 117, 15-18.
- Miller, B.L. (2014). *Frontotemporal Dementia*. Oxford University Press.
- Miller, B.L., Boone, K., Cummings, J.L., Read, S.L., & Mishkin, F. (2000). Functional correlates of musical and visual ability in frontotemporal dementia. *Br J Psychiatry*, 176, 458-63.
- Miller, B.L., Cummings, J., Mishkin, F., Boone, K., Prince, F., Ponton, M.,...Cotman, C. (1998). Emergence of artistic talent in frontotemporal dementia. *Neurology*, 51(4), 978-82.
- Miller, B.L., Ponton, M., Benson, D.F., Cummings, J.L., & Mena, I. (1996). Enhanced artistic creativity with temporal lobe degeneration. *Lancet*, 21-28, 348(9043), 1744-5.
- Mion, M., Patterson, K., Acosta-Cabronero, J., Pengas, G., Izquierdo-Garcia, D., Hong, Y.T.,...Nestor, P.J. (2010). What the left and right anterior fusiform gyri tell us about semantic memory. *Brain*, 133(11), 3256-68.
- Mirman, D. & Graziano, K.M. (2012). Individual differences in the strength of taxonomic versus thematic relations. *J Exp Psychol Gen*, 141(4),601-9.

- Monsch, A. U., Bondi, M. W., Butters, N., Paulsen, J. S., Salmon, D. P., Brugger, P., & Swenson, M. R. (1994). A comparison of category and letter fluency in Alzheimer's disease and Huntington's disease. *Neuropsychology*, 8, 25-30.
- Moreno, F. J. & Cañamón, S. (2005). Presentación y resultados preliminares de la Batería Nombela (I): Un nuevo instrumento para evaluar el deterioro semántico categorial. *Revista de Psicopatología y Psicología Clínica*, 3, 205-213.
- Mummery, C.J., Patterson, K., Price, C.J., Ashburner, J., Frackowiak, R.S., & Hodges, J.R. (2000). A voxel-based morphometry study of semantic dementia: relationship between temporal lobe atrophy and semantic memory. *Ann Neurol*, 47(1), 36-45.
- Murphy, G.L. & Smith, E.E. (1982). Basic-level superiority in picture categorization. *Journal of Verbal Learning & Verbal Behavior*, 21, 1-20.
- Murphy, G.L., & Wisniewski, E.J. (1989). Categorizing objects in isolation and in scenes: What a superordinate is good for. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 15, 572-586.
- Neary, D., Snowden, J.S., Gustafson, L., Passant, U., Stuss, D., Black, S., & Benson, D.F. (1998). Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, 51, 1546-1554.
- Olney, N. T., Spina, S., & Miller, B. L. (2017). Frontotemporal dementia. *Neurol. Clin.* 35, 339-374.
- Olson, I.R., Plotzker, A., & Ezzyat, Y. (2007). The Enigmatic temporal pole: a review of findings on social and emotional processing. *Brain*, 130, 1718-31.
- Omar, R., Rohrer, J. D., Hailstone, J. C., & Warren, J. D. (2011). Structural neuroanatomy of face processing in frontotemporal lobar degeneration. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 82(12), 1341-1343
- Osterrieth, P. (1944). Le test de copie d'une figure complexe: Contribution à l'étude de la perception et de la memoire. *Archives of Psychology*, 30, 206-356.
- Pan, P.L., Song, W., Yang, J., Huang, R., Chen, K., Gong, Q.Y.,...Shang, H.F. (2012). Gray matter atrophy in behavioral variant frontotemporal dementia: a metaanalysis of voxel-based morphometry studies. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 33, 141-148
- Patterson, K. (2005). Neurociencia cognitiva de la memoria semántica. *Revista Argentina de Neuropsicología*, 5, 25-36.
- Patterson, K. & Erzinçlioğlu, S. (2007). *Drawing as a 'window' on deteriorating conceptual knowledge in neurodegenerative disease*. In: LangeKuettnner C, Vinter A, eds. *Drawing and Non-Verbal Intelligence*. Cambridge: Cambridge University.
- Peña-Casanova, J., Blesa, R., Aguilar, M., Gramunt-Fombuena, N., Gómez-Ansón, B., Oliva, R.,...Sol, J.S. (2009). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): methods and sample characteristics. *Archives Clinical Neuropsychology*, 24, 307-319.
- Peraíta, H., González-Labra, M. J., Sánchez Bernardos, M. L. & Galeote, M. (2000). Batería de evaluación de la memoria semántica en Alzheimer. *Psicothema*, 12, 192-200
- Perry, R.J., & Hodges, J.R. (2000). Differentiating frontal and temporal variant frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *Neurology*, 54(12), 2277-2284.

- Perry, R. J., Rosen, H. R., Kramer, J. H., Beer J. S., Levenson R. L., & Miller B. L. (2001). Hemispheric dominance for emotions, empathy and social behaviour: evidence from right and left handers with frontotemporal dementia. *Neurocase*, 7, 145–160.
- Phillips, L.H., Scott, C., Henry, J.D., Mowat, D., & Bell, J.S. (2010). Emotion perception in Alzheimer's disease and mood disorder in old age. *Psychology and Aging*, 25, 38–47.
- Piaget, J. & Inhelder, B. (1969) *The Psychology of the Child*. Basic Books, New York.
- Pick A. (1892). Über die Beziehungen der senilen Hirnatrophie zur Aphasie. *Prager Medische Wochenschrift*, 17, 165–67.
- Pickering-Brown, S.M., Richardson, A.M., Snowden, J.S., McDonagh, A.M., Burns, A., Braude, W.,...Mann, D.M. (2002). Inherited frontotemporal dementia in nine British families associated with intronic mutations in the tau gene. *Brain*, 125, 732–51.
- Piolino, P., Desgranges, B., Belliard, S., Matuszewski, V., Lalevée, C., De la Sayette, V., & Eustache F. (2003). Autobiographical memory and autonoetic consciousness: triple dissociation in neurodegenerative diseases. *Brain*, 126, 2203–19.
- Pitcher, D., Duchaine, B., Walsh, V., Yovel, G., & Kanwisher, N. (2011). The role of lateral occipital face and object areas in the face inversion effect. *Neuropsychologia*, 49, 3448–3453.
- Pyles, J. A., Verstynen, T. D., Schneider, W., & Tarr, M. J. (2013). Explicating the face perception network with white matter connectivity. *PloS one*, 8(4), e61611.
- Preston, S.D., & de Waal, F.B.M. (2002). Empathy: Its ultimate and proximate bases. *Behavioral and Brain Sciences*, 25, 49–58.
- Rabinovici, G.D., Jagust, W.J., Furst, A.J., Ogar, J.M., Racine, C.A.,...Gorno-Tempini, M.L. (2008). Abeta amyloid and glucose metabolism in three variants of primary progressive aphasia. *Annals of neurology*, 64, 388–401
- Rămă, P., Sirri, L., & Serres, J. (2013). Development of lexical-semantic language system: N400 priming effect for spoken words in 18- and 24-month old children. *Brain and Language*, 125, 1–10.
- Rami, L., Molinuevo, J.L., Bosch, B., Sanchez-Valle, R., & Villar, A. (2007). *T@M: Test de Alteración de Memoria*. Unidad Memoria-Alzheimer. Int J Geriatr Psychiatry, Hospital Clinic i Universitari de Barcelona.
- Rankin, K. P., Salazar, A., Gorno-Tempini, M. L., Sollberger, M., Wilson, S. M., Pavlic, D.,...Miller, B.L. (2009). Detecting sarcasm from paralinguistic cues: Anatomic and cognitive correlates in neurodegenerative disease. *Neuroimage*, 47(4), 2005–2015.
- Rascovsky, K., Hodges J.R., Knopman D., Mendez M.F., Kramer J.H., Neuhaus J.,... Miller, B.L. (2011). Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*, 134, 2456–2477.
- Rascovsky, K., Salmon, D.P., Ho, G.J., Galasko, D., Peavy, G.M., Hansen, L.A., & Thal, L.J. (2002). Cognitive profiles differ in autopsy-confirmed frontotemporal dementia and AD. *Neurology*, 58, 1801–8.
- Rascovsky, K., Salmon, D.P., Lipton, A.M., Leverenz, J.B., DeCarli, C., Jagust, W.J.,... Galasko, D. (2005). Rate of progression differs in frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *Neurology*, 65, 397–403.

- Ratnavalli, E., Brayne, C., Dawson, K., & Hodges, J.R. (2002). The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology*, 58(11), 1615–21.
- Reisberg, B., Franssen, E.H., Souren, L.E., Auer, S.R., Akram, I., & Kenowsky, S. (2002). Evidence and mechanisms of retrogenesis in Alzheimer's and other dementias: Management and treatment import. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 17, 202–212.
- Rogers, T.T., Lambon Ralph, M.A., Hodges, J.R., & Patterson, K. (2004). Natural selection: the impact of semantic impairment on lexical and object decision. *Cogn. Neuropsychol*, 21, 331–352.
- Rohrer, J. D. (2012). Structural brain imaging in frontotemporal dementia. *Biochim Biophys Acta*, 1822(3), 325–332.
- Rohrer, J.D., Crutch, S.J., Warrington, E.K., & Warren, J.D. (2010). Progranulin-associated primary progressive aphasia: a distinct phenotype? *Neuropsychologia*, 48(1), 288–97
- Rohrer, J.D., & Warren, J.D. (2011). Phenotypic signatures of genetic frontotemporal dementia. *Curr Opin Neurol*, 24, 542–9.
- Rosch, E. & Lloyd, B. (1978). *Principles of categorization*. Hillsdale. NJ: Erlbaum.
- Rosch, E., Mervis, C., Gray, W., Johnson, D., & Boyes-Braem, P. (1976) Basic objects in natural categories. *Cognitive Psychology*, 8, 382–439.
- Rosen, H.J., Pace-Savitsk K., Perry, R.J. Kramer J.H., Miller B.L., & Levenson, R.W. (2004). Recognition of emotion in the frontal and temporal variants of frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 17(4), 277–281.
- Rosen, H. J., Perry, R. J., Murphy, J., Kramer, J. H., Mychack, P., Schuff, N.,...Miller, B.L. (2002). Emotion comprehension in the temporal variant of frontotemporal dementia. *Brain*, 125(10), 2286–2295.
- Rossion, B., Caldara, R., Seghier, M., Schuller, A.M., Lazeyras, F., & Mayer, E. (2003). A network of occipito-temporal face-sensitive areas besides the right middle fusiform gyrus is necessary for normal face-processing. *Brain*, 126, 2381–2395.
- Rossion, B., Hanseeuw, B., & Dricot, L. (2012). Defining face perception areas in the human brain: a large-scale factorial fMRI face localizer analysis. *Brain Cogn*, 79, 138–157.
- Rosso, S.M., Donker Kaat, L., Baks, T., Joosse, M., de Koning, I., Pijnenburg, Y.A.,... van Swieten JC. (2003). Frontotemporal dementia in The Netherlands: patients characteristics and prevalence estimates from a population-based study. *Brain*, 126, 2016–122.
- Rosor, M.N., Warrington, E.K., & Cipolotti, L. (1995). The isolation of calculation skills. *J Neurol*, 242(2), 78–81.
- Sakurai, Y., Tsuchiya, K., Oda, T., Hori, K., Tominaga, I., Akiyama, H.,...Mannen, T. (2006). Ubiquitin-positive frontotemporal lobar degeneration presenting with progressive Gogi (word-meaning) aphasia. A neuropsychological, radiological and pathological evaluation of a Japanese semantic dementia patient. *J Neurol Sci*, 250(1-2), 3–9.
- Salmon, D.P., Heindel, W.C. & Lange, K.L. (1999). Differential decline in word generation from phonemic and semantic categories during the course of Alzheimer's disease: Implications for the integrity of semantic memory. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 5, 692–703.

- Seltman, R. E., & Matthews, B. R. (2012). Frontotemporal lobar degeneration: epidemiology, pathology, diagnosis and management. *CNS Drugs*, 26, 841–870.
- Sergent, J., & Signoret, J. L. (1992). Varieties of functional deficits in prosopagnosia. *Cerebral Cortex*, 2, 375–388.
- Shinagawa, S., Ikeda, M., Nestor, P.K., Shigenobu, K., Fukuhara, R., & Nomura M. (2009). Characteristics of abnormal eating behaviours in frontotemporal lobar degeneration: A cross-cultural survey. (2009). *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 80, 1413–1414.
- Sholberg, M.M. & Mateer, C.A. (1989). *Remediation of executive functions impairments*. In Sholberg MM, Mateer CA, eds. Introduction to cognitive rehabilitation. New York: Guilford Press; p. 232–63.
- Simons, J.S., Graham, K.S., Galton, C.J., Patterson, K., & Hodges, J.R. (2001). Semantic knowledge and episodic memory for faces in semantic dementia. *Neuropsychology*, 15, 101–1.
- Snowden, J.S., Bathgate, D., Varma, A., Blackshaw, A., Gibbons, Z.C., & Neary, D. (2001). Distinct behavioural profiles in frontotemporal dementia and semantic dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 70(3), 323–332.
- Snowden, J.S., Griffiths, H.L., & Neary, D. (1996). Semantic-episodic memory interactions in semantic dementia: implications for retrograde memory function. *Cogn Neuropsychol*, 13, 1101–37
- Snowden, J.S., Hu, Q., Rollinson, S., Halliwell, N., Robinson, A., Davidson, Y.S.,... Mann D.M. (2011). The most common type of FTLD-FUS (aFTLD-U) is associated with a distinct clinical form of frontotemporal dementia but is not related to mutations in the FUS gene. *Acta Neuropathol*, 122, 99–110.
- Snowden, J.S., Harris J.M., Thompson, J.C., Kobylecki, C., Jones, M., Richardson, A.M., & Neary, D. (2017). Semantic dementia and the left and right temporal lobes. *Cortex*, 107, 188–203.
- Snowden, J., Neary D., & Mann, D. (2007). Frontotemporal lobar degeneration: clinical and pathological relationships. *Acta Neuropathol (Berl)*, 114, 31–38.
- Snowden, J.S., Neary, D., Mann, D.M., Goulding, P.J., & Testa, H.J. (1992). Progressive language disorder due to lobar atrophy. *Ann Neurol*, 31(2), 174–183.
- Snowden, J.S., Rollinson, S., Thompson, J.C., Harris, J.M., Stopford, C.L., Richardson, A.M.,... Pickering-Brown, S.M. (2012). Distinct clinical and pathological characteristics of frontotemporal dementia associated with C9ORF72 mutations. *Brain*, 135, 693–708.
- Snowden, J.S., Thompson, J.C., & Neary, D. (2004). Knowledge of famous faces and names in semantic dementia. *Brain*, 127(Pt 4), 860–872.
- Steinberg, E.R. & Anderson, R.C. (1975). Hierarchical semantic organization in 6-year-olds. *Journal of Experimental Child Psychology*, 19, 544–553.
- Tan, R.H., Shepherd, C.E., Kril, J.J., McCann, H., McGeachie, A., McGinley, C.,... Halliday, G.M. (2013). Classification of FTLD-TDP cases into pathological subtypes using antibodies against phosphorylated and non-phosphorylated TDP43. *Acta Neuropathol Commun*, 1, 33.
- Tan, R.H., Wong, S., Kril, J.J., Piguet, O., Hornberger, M., Hodges, J.R.,... Halliday, G.M. (2014). Beyond the temporal pole: limbic memory circuit in the semantic variant of primary progressive aphasia. *Brain*, 137, 2065–76.

- Tartaglia, M.C., Rosen, H.J., & Miller, B.L. (2011). Neuroimaging in dementia. *Neurotherapeutics*, 8(1), 82-92.
- Thompson, S.A., Patterson, K., & Hodges, J.R. (2003). Left/right asymmetry of atrophy in semantic dementia: behavioral-cognitive implications. *Neurology*, 61(9), 1196-1203
- Trojano, L.; Grossi, D.; & Flash T. (2009). Cognitive neuroscience of drawing: Contributions of neuropsychological, experimental and neurofunctional studies. *Cortex*, 45(3), 269-77
- Tulving, E. (1972). *Episodic and semantic memory*. In: Tulving E and Donaldson W (eds.) *Organization of Memory*. New York: Academic Press. p. 381-403.
- Tyrrell, P.J., Warrington, E.K., Frackowiak, R.S., & Rossor, M.N. (1990). Progressive degeneration of the right temporal lobe studied with positron emission tomography. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 53(12), 1046-1050.
- Van Lancker, D.R. & Canter, G.J., (1982). Impairment of voice and face recognition in patients with hemispheric damage. *Brain Cogn*, 1 (2), 185-195.
- Warrington, E.K. (1975). Selective impairment of semantic memory. *Q. J. Exp. Psychol*, 27, 635-657.
- Weiner, K.S. & Grill-Spector, K. (2010). Sparsely-distributed organization of face and limb activations in human ventral temporal cortex. *Neuroimage*, 52, 1559-1573.
- Welch, L. W., Doineau, D., Johnson, S. & King, D. (1996). Educational and gender normative data for the Boston naming test in a group of older adults. *Brain and Language*, 53, 260-266.
- Westmacott, R., Black, S.E., Freedman, M., & Moscovitch, M. (2004). The contribution of autobiographical significance to semantic memory: evidence from Alzheimer's disease, semantic dementia, and amnesia. *Neuropsychologia*, 42, 25-48.
- Woollams, A.M. & Patterson, K.E. (2018). Cognitive consequences of the left-right asymmetry of atrophy in semantic dementia. *Cortex*, 107, 64-77.
- Woollams, A.M., Cooper-Pye, E., Hodges, J.R., & Patterson, K. (2008). Anomia: a doubly typical signature of semantic dementia. *Neuropsychologia*, 46(10), 2503-2514.
- Wuerfel, J., Krishnamoorthy, E.S., Brown, R.J., Lemieux, L., Koepp, M., Tebartz van der Elst, L., & Trimble, M.R. (2004). Religiosity is associated with hippocampal but not amygdala volumes in patients with refractory epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 75, 640-2.
- Yang, J., Pan, P., Song, W., & Shang, H.F. (2012). Quantitative meta-analysis of gray matter abnormalities in semantic dementia. *J Alzheimers Dis*, 31(4), 827-33.
- Yeager, C.A. & Hyer, L. (2008). Apathy in dementia: relations with depression, functional competence, and quality of life. *Psychol Rep*, 102, 718-22.
- Yu, C.E., Bird, T.D., Bekris, L.M., Montine, T.J., Leverenz, J.B., Steinbart, E.,....Van Deerlin, V.M. (2010). The spectrum of mutations in progranulin: a collaborative study screening 545 cases of neurodegeneration. *Arch Neurol*, 67(2), 161-70.
- Zahn, R., Moll, J., Paiva, M., Garrido, G., Krueger, F., Huey, E.D.,...Grafman J. (2009). The neural basis of human social values: evidence from functional MRI. *Cereb Cortex*, 19, 276-83.

- Zamarian, L., Karner, E., Benke, T., Donnemiller, E., & Delazer, M. (2006). Knowing 7 9 8, but not the meaning of “elephant”: evidence for the dissociation between numerical and non-numerical semantic knowledge. *Neuropsychologia*, 44(10), 1708–1723.
- Zec, R. F., Markwell, S. J., Burkett, N. R. & Larsen, D. L. (2005). A longitudinal study of confrontation naming in the “normal” elderly. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 11, 716–726.
- Zuidema, S.U., de Jonghe, J.F., Verhey, F.R., & Koopmans, R.T. (2009). Predictors of neuropsychiatric symptoms in nursing home patients: influence of gender and dementia severity. *Int J Geriatr Psychiatry*, 24, 1079–1086.

Pozueta A, Lage C, García-Martínez M, et al. Cognitive and Behavioral Profiles of Left and Right Semantic Dementia: Differential Diagnosis with Behavioral Variant Frontotemporal Dementia and Alzheimer's Disease.

J Alzheimers Dis. 2019;72(4):1129-1144.

doi:10.3233/JAD-190877

Pozueta A, Lage C, Martínez MG, et al. A Brief Drawing Task for the Differential Diagnosis of Semantic Dementia.

J Alzheimers Dis. 2019;72(1):151-160.

doi:10.3233/JAD-190660



ANEXO 3

Descripción batería neuropsicológica

Memoria

Memoria verbal episódica

Free and cued selective reminding test (FCSRT) (Buschke, 1984). Es un test que se utiliza para evaluar la capacidad de aprendizaje y la memoria verbal. Permite valorar, por un lado, la capacidad de evocación y, por otro, la capacidad de fijación y retención, además de controlar las condiciones de codificación y evocación. El FCSRT permite obtener un control del procesamiento cognitivo y fomentar el procesamiento semántico durante el aprendizaje. Las instrucciones que se siguen son las siguientes: se presentan sucesivamente cuatro tarjetas (DIN-A4), con 4 palabras cada una. Cada palabra pertenece a una categoría semántica diferente. Las palabras han de ser leídas en voz alta una a una y posteriormente identificar cada una de ellas por la categoría semántica que le proporciona el examinador (clave semántica). Después de la correcta identificación de los 16 ítems se realiza una tarea de interferencia no semántica (contar hacia atrás de 3 en 3) durante 20 segundos. A continuación, se evocan de forma libre todas las palabras que recuerde, sin importar el orden de presentación. Dispone de 90 segundos para ello, si durante 15 segundos el paciente no recuerda ninguna palabra la tarea se interrumpe. Tras el recuerdo libre, para aquellas palabras que no se han recordado de forma espontánea, se proporciona la clave semántica previamente facilitada. Este procedimiento se repitió 3 veces. En los 2 primeros ensayos de aprendizaje, si no recuerda la palabra con la clave semántica, el examinador recuerda la palabra. 30 minutos más tarde se realiza un ensayo de recuerdo libre diferido, con su posterior recuerdo facilitado con pistas semánticas para las palabras que no se evocaron de forma espontánea. Las variables que se registraron fueron:

- a) Recuerdo libre del primer ensayo. Puntuación máxima: 16)
- b) Recuerdo libre total (suma del recuerdo libre de los 3 ensayos). Puntuación máxima: 48
- c) Recuerdo total (suma del recuerdo libre total y el recuerdo facilitado total). Puntuación máxima: 48
- d) Recuerdo diferido libre. Puntuación máxima: 16.
- e) Recuerdo diferido facilitado. Puntuación máxima: 16.

Memoria visual diferida

Recuerdo diferido Figura Compleja de Rey. (Rey, 2003). Proporciona datos sobre percepción visual, capacidad visuconstructiva gráfica, memoria visual y capacidad de planificación y organización. Este test fue desarrollado por Rey y posteriormente estandarizado por Osterrieth. Para su administración se coloca horizontalmente una hoja de papel sobre la mesa, no estando permitido cambiar la orientación del papel. Las variables consideradas fueron: a) exactitud de la copia exactitud b) recuerdo diferido: exactitud del dibujo tras 30 minutos. La puntuación de exactitud del recuerdo se obtuvo de la suma de elementos reproducidos correctamente. En este sistema de puntuación la

figura se encuentra dividida en 18 elementos, que se puntúan con 0,5, 1 o 2, dependiendo de la exactitud, deformación y localización de cada elemento. La puntuación máxima es de 36 puntos para la copia y el recuerdo diferido.

Recuerdo diferido Figuras CERAD (Morris, 1989). La batería neuropsicológica del Consorcio para el Establecimiento de un Registro de la Enfermedad de Alzheimer (CERAD) se usa ampliamente para la evaluación y diagnóstico del déficit cognitivo asociado con demencia tipo EA. En un primer momento, se deben realizar cuatro dibujos, que son presentados de uno en uno según la muestra (círculo, rombo, cubo y rectángulos superpuestos). Posteriormente, se pide que recuerde y dibuje las figuras que anteriormente fueron copiadas. Cada figura evocada se puntúa de acuerdo con los parámetros establecidos por la prueba, con una puntuación máxima de 11 (Círculo dos puntos, rombo tres puntos, cubo cuatro puntos y rectángulos superpuestos dos puntos).

Lenguaje:

Test de denominación de Boston (Kaplan, Goodglass y Weintraub, 1983). Se trata de una tarea de denominación por confrontación visual. Está formada por 60 dibujos en blanco y negro que representaban objetos designados por palabras de distinta frecuencia y familiaridad. La tarea consiste en ir denominando uno a uno los dibujos que se van mostrando. Las imágenes se presentan en orden permitiéndose un tiempo de hasta 20 segundos. Si el sujeto daba una respuesta que constituía una percepción errónea o una falta de reconocimiento, se le proporcionaba una clave semántica (p.ej., es un animal del mar). Si el sujeto no contestaba o emitía una respuesta incorrecta se administraba la clave fonética (sonido inicial de la palabra). La puntuación total es la suma del número de palabras denominadas de forma espontánea o con clave semántica, computando un máximo de 60 puntos.

Comprensión de oraciones Boston (Kaplan, Goodglass y Weintraub, 1983). Se administran verbalmente cinco órdenes de dificultad creciente que el paciente ha de ejecutar. Puntuación máxima son 12 puntos.

Repetición de oraciones Boston (Kaplan, Goodglass y Weintraub, 1983). Consiste en la repetición de 8 oraciones de diferente longitud y complejidad. Puntuación máxima 8 puntos.

Fluencia verbal semántica. Se solicita al paciente que genere el mayor número de animales posibles en 60 segundos. Las intrusiones o las repeticiones no se tuvieron en cuenta, así como los 2 géneros de la misma especie, a no ser que tuviesen raíces etimológicas distintas (p. ej., en el caso de nombrar yegua y caballo, ambas palabras serían contabilizadas). Tampoco se contabilizaron ni las variaciones dentro de la misma especie ni el genérico, en el caso de que se evocase más de un elemento del grupo (p. ej., al nombrar las palabras «pájaro» y «águila» solo se contabilizaría la palabra «águila»).



Praxia constructiva:

Copia de la Figura de Rey (Rey, 2003). Proporciona datos sobre percepción visual, capacidad visuconstructiva gráfica, memoria visual y capacidad de planificación y organizativa. Este test fue desarrollado por Rey y posteriormente estandarizado por Osterrieth. Para su administración se coloca horizontalmente una hoja de papel sobre la mesa, no estando permitido cambiar la orientación del papel. Consiste en pedir al paciente que copie una figura concreta sin existir límite de tiempo para su ejecución. La puntuación de exactitud de la copia se obtuvo de la suma de elementos reproducidos correctamente. En este sistema de puntuación la figura se encuentra dividida en 18 elementos, que se puntúan con 0,5, 1 o 2, dependiendo de la exactitud, deformación y localización de cada elemento. La puntuación máxima es de 36 puntos para copia y recuerdo diferido.

Copia figuras CERAD (Morris, 1989). La batería neuropsicológica del Consorcio para el Establecimiento de un Registro de la Enfermedad de Alzheimer (CERAD) se usa ampliamente para la evaluación y diagnóstico del déficit cognitivo asociado con demencia tipo EA. Se deben realizar cuatro dibujos, que son presentados de uno a uno según la muestra (círculo, rombo, cubo y rectángulos superpuestos). No existe límite de tiempo para su copia. Se puntúa de acuerdo con los parámetros establecidos por la prueba, con una puntuación máxima de 11 (Círculo dos puntos, rombo tres puntos, cubo cuatro puntos y rectángulos superpuestos dos puntos).

Visoespacial

Tarea de localización de números de la batería “Visual Object and Space Perception Battery” (VOSP) (Warrington, 1991). Esta batería permite la evaluación de las capacidades de reconocimiento visual y visoperceptiva. Este subtest consta de 10 láminas con 2 cuadrados en cada una de ellas dispuestos de manera vertical, uno encima del otro. El cuadrado superior contiene un conjunto de números dispuestos de forma aleatoria, mientras que el cuadrado inferior contiene un punto negro que varía de posición en cada lámina. La tarea consiste en decir qué número coincide con la posición del punto. La puntuación corresponde al número de aciertos con un máximo de 10 puntos.

Funciones ejecutivas:

Dígitos orden directo e inverso (WMS-R; Wechsler, 1987). Esta prueba forma parte de la Wechsler Memory Scale-Revised. Se considera una medida de atención y memoria de trabajo que englobamos en el concepto de funciones ejecutivas. En el subtest de orden directo, el paciente debe repetir en el mismo orden la secuencia numérica que lee el evaluador, mientras que tiene que decir los números en orden inverso, es decir, de atrás hacia delante en el subtest de dígitos orden inverso. Este último subtest requiere de una mayor manipulación y visualización mental de los números, empleando la memoria de trabajo, mientras que los dígitos en orden directo exigen una memoria repetitiva simple. Se administran siempre dos series con el mismo número de dígitos antes de pasar a la siguiente, dándose por finalizada la prueba cuando el sujeto

comete dos errores seguidos del mismo número de dígitos. A la hora de valorar la ejecución, tenemos en cuenta el span de retención, esto es, la secuencia más larga repetida correctamente.

Clave de números. Forma parte del WAIS-III (Wechsler, 1999). Es una prueba que evalúa principalmente atención, rastreo visual, velocidad de procesamiento mental y velocidad visuomotora. El test consiste en emparejar dibujos geométricos sin significado con un número del 1 al 9, según un modelo previo. Antes de la presentación de la prueba de 110 ítems, se realiza una parte práctica de 10 ítems. La puntuación recogida se corresponde con el número total de emparejamientos en un intervalo de 120 segundos. La puntuación máxima posible era de 110.

Stroop (Golden, 1978), también denominado test de palabras y colores. La versión normalizada de Golden (1975) consta de 3 páginas, cada una de ellas con 100 elementos repartidos en 5 columnas de 20 elementos cada una de ellas. La primera página está compuesta por las palabras “ROJO”, “VERDE”, “AZUL”, escritas en tinta negra de forma aleatoria, pero sin aparecer dos veces seguidas la misma palabra. La tarea consiste en leer en un tiempo de 45 segundos, lo más rápido posible todas las columnas de palabras. La segunda página está formada por 100 elementos (“XXXX”) impresos en tinta roja, verde y azul distribuidos en columnas. El mismo color no aparece dos veces seguidas. En este caso, en 45 segundos ha de nombrar el color de la tinta en la que están impresas las equis. La tercera página consiste en las palabras de la primera página impresas en el color de la segunda, de forma que no coincide el color de la tinta con el significado de la palabra. En ella debe decir el color de la tinta en la que está escrita la palabra, sin reparar en el significado de la palabra. Posteriormente, se calcula el Índice de Interferencia que representa la diferencia entre el rendimiento real en la página 3 y el esperado en función de los aciertos en las páginas 1 y 2. Se tomará como medida de interferencia la puntuación resultante de aplicar fórmula: $II = PC - [(P \times C) / (P + C)]$. Cuanto mayor es su valor, mejor control de la interferencia se está ejerciendo. Esta prueba permite evaluar velocidad de procesamiento, habilidad atencional o la capacidad de inhibición de respuestas automatizadas, procesos todos ellos incluidos en el constructo de funciones ejecutivas.

Trail making test A y B o Test del trazo A y B (Reitan, 1992). Es una medida de velocidad visuomotora, rastreo visual, atención, función motora, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento y función ejecutiva. Consta de dos formas, A y B. En la parte A, se han de unir los números del 1-25 lo más rápido posible, obteniendo una medida de atención y velocidad de procesamiento. La parte B consiste en unir de forma alternante números y letras (1-A-2-B-3...) obteniendo así una medida de memoria de trabajo y de flexibilidad mental. Se registra el tiempo en segundos que tarda en ejecutar cada uno de los dos tests.



Fluencia verbal fonémica. Se registra el mayor número posible de palabras durante un minuto que comenzasen por una letra determinada. Las letras empleadas fueron la P y la M. Se excluyen nombres propios y palabras derivadas.

ANEXO 4

Tarea de descripción de seres y objetos

- Canguro:

- Clarinete:

- Trípode:

- Pupila:

- Catalejo:

- Esquimal:

- Abedul



ANEXO 5

Tarea de reconocimiento de rostros famosos

Nombre y apellidos:

Edad: Escolaridad:

Diagnóstico:

1. Felipe González
2. María Teresa Campos
3. Fernando Alonso
4. JL Rodríguez Zapatero
5. Adolfo Suarez
6. Carmen Sevilla
7. Angela Merkel
8. Julio Iglesias
9. Reina Sofía
10. Emilio Botín
11. Reina Letizia Ortiz
12. Alfredo Landa
13. Rafa Nadal
14. Obama
15. Iker Casillas
16. Severiano Ballesteros
17. Isabel Pantoja
18. Manolo Santana
19. Mariano Rajoy
20. Lola Flores
21. José María Aznar
22. Iñaki Urdangarín
23. Rafael
24. Rocío Jurado
25. Manolo Escobar
26. José Luis López Vázquez
27. Lina Morgan

ANEXO 6

Lista de ítems seleccionados de la Batería “Cambridge Semantic Memory” con su valor asociado de familiaridad y edad de adquisición.

		Familiaridad	Edad de adquisición
ANIMALES	Perro	4.60	1.50
	Pato	2.75	1.95
	Tortuga	2.40	3.40
FRUTAS	Plátano	3.65	1.80
	Pera	3.55	2.05
	Fresa	3.32	2.55
VEHÍCULOS	Avión	3.78	2.30
	Moto	3.25	3.00
	Tren	4.15	4.90
OBJETOS	Peine	4.52	2.10
	Tijeras	3.98	2.65
	Sobre	4.12	3.45



ANEXO 7

Sistema de puntuación de la Brief drawing task

ANIMALES

Perro: cabeza, nariz, orejas, cuerpo, 4 patas y cola.

Pato: cabeza, pico, cuerpo, 2 patas, palmípedo y alas.

Tortuga: cabeza, caparazón, dibujo de caparazón, patas y cola.

FRUTAS

Plátano: forma, rabito, manchas.

Pera: forma y rabito.

Fresa: forma, rabito y aquenio.

VEHÍCULOS

Avión: forma, cabina, alas y cola.

Moto: forma, 2 ruedas, manillar y asiento.

Tren: forma, ruedas, locomotora-vagones.

OBJETOS

Peine: forma y púas.

Tijeras: forma, 2 agujeros y 2 filos.

Sobre: forma y solapa.